

# UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

PROGRAMA DE DOCTORADO DE MEDICINA Y  
CIENCIAS DE LA SALUD



## TESIS DOCTORAL

### **IMPACTO DE UNA INTERVENCIÓN COMBINADA DE EJERCICIO FÍSICO Y PSICOEDUCACIÓN SOBRE LA SALUD FÍSICA Y MENTAL EN PERSONAS CON SÍNDROME METABÓLICO Y TRASTORNO DEL ESPECTRO DE LA ESQUIZOFRENIA**

Realizada por: Blanca Fernández-Abascal Puente

Dirigida por: Prof. Paula Suárez Pinilla

Escuela de Doctorado de la Universidad de Cantabria

**Santander 2021**



*A mi hijo, a mi hermano Javier y a mi pareja, Gavi*

*Por vuestro amor*

*Por vuestro apoyo, comprensión y paciencia infinita*

*Por estar siempre ahí acompañándome*

*Por hacerme sentir que todo es posible*

*A mis padres*

*Por vuestro esfuerzo, dedicación y amor*

*Porque gracias a vosotros soy la persona que soy*





# **AGRADECIMIENTOS**

A mi directora de tesis Paula Suárez Pinilla, por acercarme al mundo de la investigación, por confiar en mí y en mi trabajo. Porque gracias a ella pude hacer posible este proyecto de tesis y, más importante aún, gracias a su apoyo, comprensión y gran dedicación he podido terminarlo.

A Carlos Cobo Corrales por su gran implicación y magnífica labor en la implementación del programa como experto en educación física y psicopedagogía.

A todos los pacientes y sus familiares que amablemente colaboraron y participaron, haciendo posible que se pudiese llevar a cabo este trabajo que aquí se presenta.

A mi familia y amigos, por acompañarme en esta aventura, así como en todos los momentos de mi vida.



# INDICE

<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>i</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>2.1 Trastornos del espectro de la esquizofrenia: generalidades .....</b>	<b>3</b>
<b>2.2. Factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico en los trastornos del espectro de la esquizofrenia .....</b>	<b>4</b>
2.2.1. Factores de riesgo .....	6
2.2.2. Consecuencias físicas y psicológicas.....	10
<b>2.3. Intervenciones sobre los factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico en los trastornos del espectro de la esquizofrenia .....</b>	<b>13</b>
2.3.1. intervenciones farmacológicas .....	13
2.3.2. Intervenciones no farmacológicas .....	15
<b>3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS .....</b>	<b>37</b>
<b>3.1 Fundamento.....</b>	<b>39</b>
<b>3.2 Hipótesis .....</b>	<b>40</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>43</b>
<b>4.1 Objetivo general .....</b>	<b>45</b>
<b>4.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>45</b>
<b>5. MÉTODO .....</b>	<b>47</b>
<b>5.1 Diseño .....</b>	<b>49</b>
<b>5.2 Ámbito del estudio.....</b>	<b>49</b>
<b>5.3 Descripción de la muestra .....</b>	<b>49</b>
<b>5.4 Grupo experimental y grupo control.....</b>	<b>51</b>
<b>5.5. Instrumentos y materiales .....</b>	<b>53</b>
5.5.1. Instrumentos de cribado.....	54
5.5.2. Cuestionario <i>ad hoc</i> para datos sociodemográficos y clínicos .....	54
5.5.3. Instrumentos del módulo físico, medidas antropométricas y parámetros metabólicos y bioquímicos.....	55
5.5.4. Instrumentos del módulo psicopatológico.....	56
5.5.5. Instrumentos de medida de actividad física y hábitos de vida saludables.....	59
5.5.6. Instrumentos del módulo de calidad de vida y funcionalidad .....	63

5.5.7 Instrumentos del módulo cognitivo .....	64
<b>5.6 Procedimiento</b> .....	67
5.6.1. <i>Screening</i> de los candidatos y entrevista de selección (T0) .....	67
5.6.2. Entrevista basal (T1).....	68
5.6.3. Entrevista final (T2).....	68
5.6.4. Entrevista de seguimiento (T3) .....	69
<b>5.7. Cálculo del tamaño muestral</b> .....	70
<b>5.8. Análisis de datos</b> .....	70
<b>5.9 Consideraciones éticas</b> .....	72
<b>6. RESULTADOS</b> .....	73
<b>6.1. Descripción de la muestra</b> .....	75
<b>6.2. Adherencia de la intervención</b> .....	76
<b>6.3. Diferencias entre los grupos</b> .....	81
6.3.1. Cambios a los tres meses .....	81
6.3.2. Cambios a los 24 meses .....	83
<b>6.4. Cambios a lo largo del tiempo</b> .....	85
6.4.1. Interacción tiempo por grupo .....	85
6.4.2. Interacción tiempo x grupo x sexo.....	97
<b>6.5 Análisis de supervivencia de los abandonos</b> .....	99
<b>7.DISCUSIÓN</b> .....	105
<b>7.1. Síntesis de los principales resultados</b> .....	107
<b>7.2. Efectos post-intervención</b> .....	107
7.2.1. Variables antropométricas y metabólicas.....	107
7.2.2. Variables clínicas y cognitivas .....	110
7.2.3. Variables de funcionalidad, calidad de vida y actividad física.....	112
<b>7.3. Efectos a largo plazo</b> .....	115
7.3.1. Variables antropométricas y metabólicas.....	115
7.3.2. Variables clínicas y cognitivas .....	116
7.3.3. Variables de funcionalidad, calidad de vida y actividad física.....	116
<b>7.4. Diferencias entre sexos</b> .....	117
<b>7.5. Abandonos</b> .....	117

<b>7.6. Limitaciones y fortalezas del trabajo .....</b>	<b>117</b>
<b>7.7. Líneas de mejora y perspectivas .....</b>	<b>119</b>
<b>8.CONCLUSIONES.....</b>	<b>121</b>
<b>9.BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>125</b>
<b>10.ANEXOS .....</b>	<b>145</b>
<b>11.PUBLICACIÓN.....</b>	<b>173</b>



# LISTADO DE ABREVIATURAS

- **ACCI:** *Age-adjusted Charlson Comorbidity Index*
- **ANOVA:** Análisis de la varianza
- **ANCOVA:** Análisis de la covarianza
- **APS:** Antipsicóticos
- **ASCASAM:** Asociación Cántabra Pro-Salud Mental
- **BDNF:** *Brain-Derived Neurotrophic Factor*
- **BPRS:** *Brief Psychiatric Rating Scale*
- **BES:** *Body Esteem Scale*
- **BREQ-2:** *The Behavioral Regulation in Exercise Questionnaire*
- **CATIE:** *Clinical Antipsychotic Trial Interventions Effectiveness*
- **CEIC:** Comité Ético de Investigación de Cantabria
- **CGI:** *Clinical Global Impression*
- **CGI-S:** *Clinical Global Impression-Severity*
- **CGI-I:** *Clinical Global Impression-Improvement*
- **CIE:** Clasificación Internacional de Enfermedades
- **CPT:** *Continuous Performance Test*
- **d:** diferencia de medias
- **DE:** Desviación Estándar
- **DM:** *Diabetes Mellitus*
- **DSM:** Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
- **DSST:** *Digit Symbol Substitution Test*
- **DST:** *Digit Span Test*
- **ECAS:** Ensayos Clínicos Aleatorizados
- **EMA:** *European Medicines Agency*
- **FAST:** *Functioning Assessment Short Test*
- **FDA:** *Food and Drug Administration*
- **GABA:** Ácido gammaaminobutírico
- **G-LTEQ:** *Godin-Shephard Leisure Time Exercise Questionnaire*
- **HDL:** *High Density Lipoprotein*

- **HUMV:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
- **IDIVAL:** Instituto de Investigación de Valdecilla.
- **IMC:** Índice de Masa Corporal.
- **IPAQ:** *International Physical Activity Questionnaire*
- **LDL:** *Low Density Lipoprotein*
- **LPTA:** *Activity Physical Leisure Time*
- **LSI:** *Leisure Score Index*
- **MEDAS:** *Mediterranean Diet Adherence Screener*
- **MET:** Equivalente Metabólico
- **MINI:** *Mini International Neuropsychiatric Interview*
- **NCEP-ATP- III:** *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Report*
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **PANSS:** *Positive and Negative Syndrome Scale*
- **PANSS-N:** Escala Negativa de PANSS
- **PANSS-P:** Escala Positiva de PANSS
- **PAR-Q & YOU:** *Physical Activity Readiness Questionnaire*
- **RSES:** Rosenberg Self-Esteem Scale
- **SF-36:** *Short-Form-36*
- **SMet:** Síndrome Metabólico
- **SPSS:** *Statistical Package for the Social Sciences*
- **SSD:** *Schizophrenia Spectrum Disorders*
- **TA:** Tensión Arterial
- **TMT:** *Trail Making Test*
- **WAIS:** *Wechsler Adult Intelligence Scale*
- **$\chi^2$ :** Chi-cuadrado de Pearson



# **1. RESUMEN**



Los trastornos del espectro de la esquizofrenia, en inglés: *Schizophrenia Spectrum Disorders* (SSD) se asocian con una alta morbilidad y mortalidad médica, cuyos factores de riesgo incluyen determinadas causas potencialmente modificables a través de cambios conductuales (sedentarismo, hábito tabáquico, dieta no saludable, comportamientos de riesgo). Estas circunstancias contribuyen a la aparición de diversas enfermedades somáticas comórbidas y en particular, de síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares; asimismo, estos factores se relacionan con una peor calidad de vida y funcionamiento global, y, por consiguiente, con una reducción en la esperanza de vida de aproximadamente 15-20 años.

El objetivo principal de esta investigación fue evaluar la efectividad de un tratamiento combinado basado en ejercicio físico aeróbico y psicoeducación en dieta y estilo de vida en pacientes diagnosticados de SSD con síndrome metabólico según los criterios del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*, NCEP-ATP-III, durante un período de 12 semanas, y tras un seguimiento naturalístico posterior de 24 meses. Las variables analizadas fueron parámetros de salud física (incluyendo variables antropométricas y metabólicas), de salud mental (englobando sintomatología clínica y psicopatología, así como dominios cognitivos) y de calidad de vida, funcionalidad y actividad física. Se incluyeron un total de 48 pacientes que fueron aleatorizados en dos grupos: experimental y control, ambos con 24 pacientes. El grupo experimental recibió un programa de ejercicio físico aeróbico supervisado de 90 minutos, tres veces a la semana, con psicoceducación para la salud en formato grupal; mientras que el grupo control mantuvo su tratamiento y seguimiento habitual en las consultas de salud mental. Un total de 15 pacientes (62,5%) del grupo experimental finalizó las 12 semanas de intervención, mientras que 21 pacientes (87,5%) del grupo control completaron las 12 semanas del estudio. Se encontró un beneficio estadísticamente significativo a favor de la intervención combinada en el perímetro abdominal, la sintomatología negativa, la impresión clínica global, la motivación autónoma, el patrón de actividad física y el número medio de pasos diarios. Con respecto al beneficio a largo plazo (24 meses), 15 pacientes del grupo activo (62,5%) y 18 pacientes del grupo control (75%) completaron el estudio. El beneficio a favor del grupo experimental se mantuvo para el perímetro abdominal, la sintomatología negativa, la motivación autónoma y el cambio en la impresión clínica global, aunque con una diferencia menos significativa que al cabo de tres meses, exceptuando la diferencia en la mejoría de la motivación autónoma, que fue

más acentuada tras 24 meses; en cambio, el beneficio desapareció sobre el patrón de actividad física. También debe resaltarse una mejoría significativa (aumento) en los niveles de HDL colesterol en el seguimiento de 24 meses en el grupo activo con respecto al grupo control, que no se encontró en el seguimiento a corto plazo (tres meses).

Esta investigación apoya la incorporación de programas de actividad física y psicoeducación en la cartera de servicios de salud mental, como tratamiento adyuvante para pacientes con síndrome metabólico y SSD orientados a mejorar tanto la salud física como la mental a corto plazo y mantener tal mejoría a lo largo del tiempo.

## **2. INTRODUCCIÓN**



## 2.1 Trastornos del espectro de la esquizofrenia: generalidades

Los trastornos del espectro de la esquizofrenia, en inglés: *Schizophrenia Spectrum Disorders* (SSD) tienen una prevalencia anual estimada de 6,27 por 1000 habitantes (Moreno-Küstner et al., 2018); sin embargo, aunque las características de la esquizofrenia son conocidas desde hace más de 100 años, el mecanismo psicopatológico de la enfermedad sigue siendo incierto. Nuestros sistemas actuales de clasificación de los trastornos psiquiátricos son el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM) y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). En los últimos 60 años, ambos han evolucionado desde la primera edición del DSM (DSM-I) (American Psychiatric Association, 1952) al DSM-5 actual (American Psychiatric Association, 2013) y desde la sexta revisión de la CIE (CIE-6) (World Health Organization, 1949) a la actual CIE-10 (World Health Organization, 1992), pero han mantenido un diagnóstico categórico de los trastornos psiquiátricos, estando divididos como procesos independientes. En el DSM-5, al ser sus autores conscientes de las limitaciones del sistema categorial, se incorpora hasta cierto punto un enfoque más dimensional que en las ediciones anteriores, en especial en el capítulo de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, pasando a llamarse “Trastornos del espectro de la esquizofrenia”, considerándolos un *continuum* psicopatológico, situando a la esquizofrenia en el extremo de mayor gravedad, pero con una base biológica similar, compartiendo entre sí factores etiológicos (genéticos y ambientales) (Guloksuz and Van Os, 2018; Laursen et al., 2007). Las similitudes entre SSD van a incluir, entre otras, una superposición en el diagnóstico, siendo frecuentes los cambios de diagnóstico longitudinal (American Psychiatric Association, 2013), unas categorías de síntomas compartidas entre los diferentes trastornos (Kopelowicz et al., 2007), un déficit en el funcionamiento cognitivo (Premkumar et al., 2008) y unas dificultades en el aprendizaje asociativo (Sacchetti et al., 2008). Los SSD constituyen, por otra parte, un grupo heterogéneo de trastornos mentales graves que comprenden la esquizofrenia, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno psicótico breve, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno delirante y el trastorno psicótico no especificado, entre otros. La clínica incluye alteraciones de uno o más de los siguientes cinco campos sintomáticos del funcionamiento mental, siendo al menos uno de los síntomas necesariamente uno de los

tres primeros: 1) delirios (creencias falsas y fijas irreductibles a la argumentación lógica de tipo persecutorio, referencial, grandioso, erotomaniaco, nihilista o somático), 2) alucinaciones (falsas percepciones sensoriales en ausencia de estímulos externos), 3) lenguaje gravemente desorganizado (por ejemplo, descarrilamiento frecuente o incoherencia), 4) comportamiento gravemente desorganizado o catatónico (desde conducta infantil a la agitación, incluyendo la catatonía), 5) síntomas negativos (por ejemplo, expresión emocional disminuida, abulia -ausencia de voluntad-, alogia, anhedonia y asociabilidad) (American Psychiatric Association, 2013). La mayoría de los autores incluyen, dentro de los síntomas negativos, a los síntomas cognitivos que son en ocasiones muy sutiles y comprenden falta de concentración, alteraciones en la atención, alteraciones de la función ejecutiva y de la memoria de trabajo, entre otros (Harvey et al., 2006). Por tanto, nos encontramos ante un fenómeno psicopatológico tan amplio como poco claro en sus fronteras sintomatológicas.

## **2.2. Factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico en los trastornos del espectro de la esquizofrenia**

Los SSD se asocian con una alta morbi-mortalidad médica (Laursen et al., 2014; Von Hausswolff-Juhlin et al., 2009). En el caso de la esquizofrenia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la ha calificado como una de las diez principales causas de discapacidad en los países desarrollados de todo el mundo (Murray and Lopez, 1996), con una reducción en la esperanza de vida de aproximadamente 15-20 años en esta población (Crump et al., 2013). Tradicionalmente la menor esperanza de vida en los pacientes con SSD se atribuía al suicidio y a las conductas de alto riesgo, pero éstos representan sólo el 40% de ese exceso de mortalidad, atribuyéndose el mayor riesgo (aproximadamente un 60%), a diversas enfermedades somáticas comórbidas, y en concreto a las enfermedades cardiovasculares, que constituyen la principal causa de muerte en este colectivo (Harris and Barraclough, 1998).

Los factores de riesgo para la morbilidad y mortalidad cardiovascular incluyen factores inherentemente no modificables como el sexo, la edad y la historia personal y familiar, y factores potencialmente modificables a través de cambios conductuales y mejora del cuidado como el sedentarismo, el hábito tabáquico, seguir una dieta no saludable y



comportamientos de riesgo (Heald, 2010).

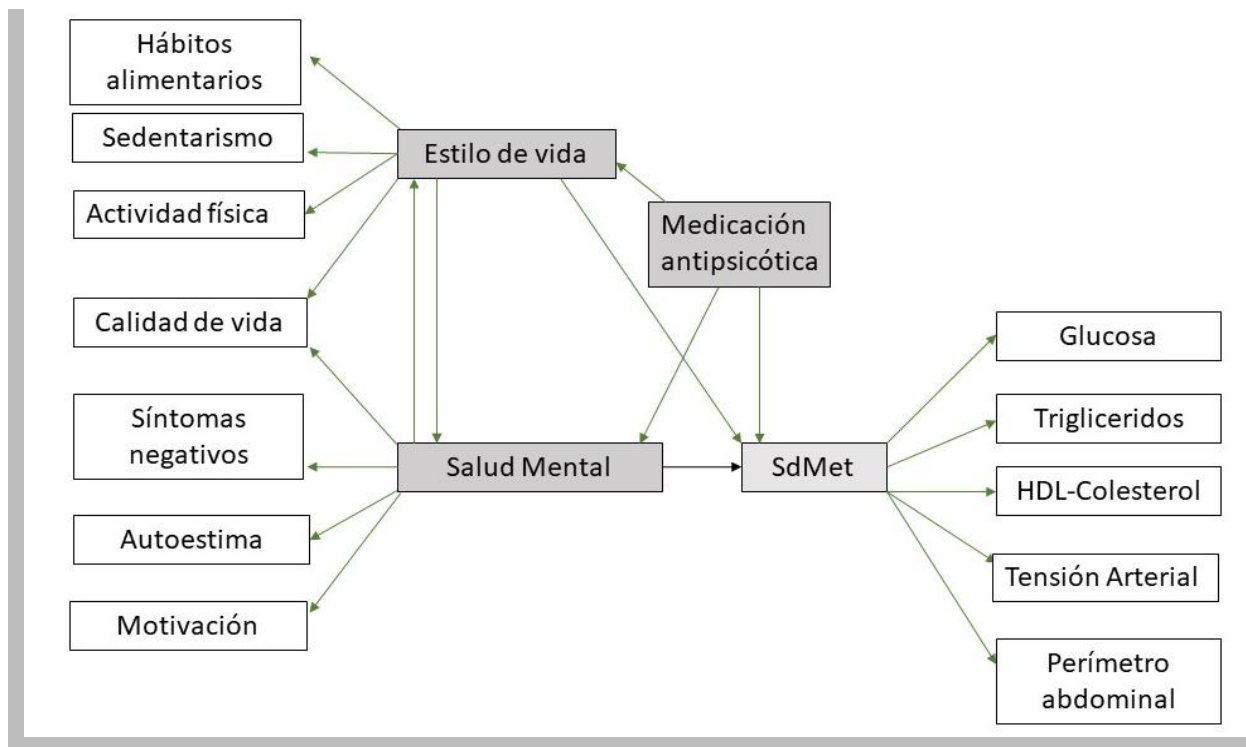


Figura 1. Relación entre el síndrome metabólico, estilo de vida, variables sobre salud mental y medicación antipsicótica en personas con trastornos del espectro de la esquizofrenia (Adaptada de: Vancampfort et al. 2010. Considering a frame of reference for physical activity research related to the cardiometabolic risk profile in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 177, 271-279).

En conjunto, la carga cardiometabólica se debe en parte a la enfermedad psiquiátrica y a un estilo de vida poco saludable, acelerándose tras la instauración del tratamiento antipsicótico y siendo más evidente a largo plazo (ver figura 1) (Correll et al., 2011; De Hert et al., 2012; Vancampfort et al., 2010). Además, determinados estudios indican posibles factores fisiopatológicos subyacentes compartidos entre la esquizofrenia y la enfermedad cardiovascular, incluyendo disfunción hipotalámica-hipofisaria-suprarrenal, alteraciones mitocondriales, neuroinflamación, loci genéticos comunes e interacciones epigenéticas que podrían contribuir a las anormalidades metabólicas que predisponen a este tipo de pacientes a la obesidad y diabetes mellitus (DM) tipo 2 (Correll et al., 2015; Manu et al., 2014; Nousen et al., 2014; Rethorst et al., 2014).

### 2.2.1. FACTORES DE RIESGO:

#### 2.2.1.1. *Estilo de vida no saludable: actividad física, dieta y tabaquismo*

La actividad física es un predictor independiente de mortalidad (Paffenbarger et al., 1986). Es evidente que entre individuos con esquizofrenia en comparación con la población general encontramos niveles bajos de actividad física y altos de sedentarismo. Los factores que pueden influir son barreras físicas, psicosociales y ambientales. Entre las barreras físicas encontramos los antipsicóticos (Happell et al., 2012; McDevitt et al., 2006; Roberts and Bailey, 2011), los síntomas de la enfermedad mental (Roberts and Bailey, 2011), la propia salud física del individuo y el dolor musculoesquelético secundario a la inactividad (Happell et al., 2012); respecto a las barreras psicosociales podemos señalar la ansiedad social, el miedo al estigma (Happell et al., 2012), las preocupaciones y temores a la discriminación relacionados con experiencias previas (Soundy et al., 2007), la falta de motivación y de iniciativa (McDevitt et al., 2006), junto a la ambivalencia (Soundy et al., 2007); y finalmente, las barreras ambientales incluyen factores socioeconómicos (Happell et al., 2012; Roberts and Bailey, 2011) y problemas de transporte (Happell et al., 2012). Por lo tanto, la inactividad física es, en sí misma, una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, y merece el mismo nivel de atención que otros factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (Wei et al., 1999) .

La dieta es también una causa importante y modificable de enfermedad cardiovascular (*Department of Health*, 1994). En las personas con esquizofrenia se caracteriza por ser deficiente en el consumo de frutas y verduras y sin embargo, cuenta con un exceso de grasa y azúcar (McCreadie et al., 1998). Estas malas elecciones dietéticas pueden estar relacionadas con un nivel socioeconómico más bajo, consecuencia de una situación de desempleo (Smith, 1985) y de la presencia de síntomas negativos y cognitivos que van a dificultar la adquisición de rutinas diarias como comprar y cocinar de manera saludable (Gibson et al., 2011), lo que favorece el consumo de alimentos precocinados (McCreadie, 2003). Esto contribuye a una mayor prevalencia de obesidad y de síndrome metabólico (SMet), siendo el riesgo de obesidad 2,3 veces mayor que el de la población general (Saarni et al., 2009).

La literatura actual indica que los pacientes con esquizofrenia fuman tres veces más que la media poblacional, con unas tasas de prevalencia de hasta el 62% (De Leon and Diaz, 2005) y con una gran dificultad para abandonar el hábito a corto plazo y mantenerse abstinentes a largo plazo (George et al., 2000). El consumo de tabaco es el factor de riesgo de muerte modificable más importante a nivel mundial (Anzola Muñoz-Tébar, 2010). Además, la posibilidad de padecer un evento cardíaco es proporcional a la cantidad de cigarrillos fumados al día y al número de años en los que se mantiene el hábito (Burns et al., 1997; Huxley et al., 2012).

En el caso de los pacientes con SSD, la baja motivación intrínseca para dejar de fumar, que puede estar relacionada con los síntomas negativos y afectivos característicos de la enfermedad psicótica, se ha propuesto como un factor relacionado con las altas tasas de tabaquismo en esta población (Ziedonis and George, 1997). Se han señalado varias circunstancias que pueden predisponer a esta población a fumar en exceso: intentar disminuir los síntomas negativos y los déficits cognitivos, atenuar la exacerbación de los síntomas debidos al estrés y mejorar las anomalías del procesamiento sensorial, así como, disminuir los efectos secundarios de la medicación (George et al., 2000).

#### *2.2.1.2. Obesidad*

La obesidad es un problema grave en pacientes en tratamiento antipsicótico. Su prevalencia entre personas con SSD oscila entre 41-50% (Dickerson et al., 2006). Como ya se ha mencionado, los factores que influyen en el incremento de peso en esta población son un estilo de vida poco saludable y los propios síntomas de la enfermedad mental, que van a ejercer un impacto negativo en la motivación y la funcionalidad (Allison et al., 2009). El sobrepeso, y en particular la obesidad, se asocian a su vez con consecuencias negativas para la salud, incluyendo mayores tasas de DM tipo 2, dislipidemia, SMet y riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, con una esperanza de vida significativamente reducida (Newcomer and Haupt, 2006).

### 2.2.1.3. *Enfermedad mental*

Es muy probable que el aumento del riesgo de SMet sea inherente a la presencia de la enfermedad psiquiátrica. La esquizofrenia ha sido identificada como factor de riesgo intrínseco para desarrollar intolerancia a la glucosa y enfermedades cardiovasculares (Ryan and Thakore, 2002). Los factores genéticos también pueden influir en el riesgo cardiometabólico; así, Andreassen y colaboradores han identificado 10 loci asociados con esquizofrenia y con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular como un aumento de triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad, *low density proteins* (LDL), tensión arterial (TA) sistólica e índice de masa corporal (IMC)), y una disminución de lipoproteínas de alta densidad, *high density proteins* (HDL) (Andreassen et al., 2013). Además, la inflamación juega un papel importante en la psicopatología de la esquizofrenia y se ha sugerido que el aumento de mediadores inflamatorios puede explicar que se inicien cambios en el metabolismo de la glucosa y lípidos, contribuyendo al desarrollo de factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular que, como ya se ha mencionado, constituye la principal causa de muerte prematura en estos pacientes (Leonard et al., 2012).

Sin embargo, múltiples estudios han intentado identificar los determinantes de la resistencia a la insulina en la esquizofrenia, ya que es probable que participen otros factores distintos a los mencionados hasta ahora (Pillinger et al., 2017). Así, Tomasik y colaboradores encontraron que la resistencia a la insulina, factor clave para el desarrollo de DM tipo 2, se asociaba a un mayor riesgo poligénico de esquizofrenia, lo que apoya la teoría de una base genética compartida; concluyendo de esta manera que la resistencia a la insulina es un sello distintivo de la esquizofrenia más que un efecto secundario de la misma y respalda la hipótesis de que múltiples genes susceptibles podrían ejercer efectos pleiotrópicos que concurren entre las dos condiciones (Tomasik et al., 2019).

La presencia de síntomas negativos en la esquizofrenia (p. ej., abulia, anhedonia y afecto aplanado), a diferencia de los síntomas positivos (Ventura et al., 2009), se sabe que influye sustancialmente en el resultado funcional y consecuentemente, metabólico de la enfermedad, con un aumento del riesgo cardiovascular (Bowie et al., 2006; Vancampfort et al., 2012b). Los síntomas negativos son considerados factores determinantes en la reducción del interés y la motivación para realizar un

comportamiento dirigido hacia objetivos (Blanchard et al., 1998; Hunter and Barry, 2012) y se ha encontrado que favorecen el desarrollo de déficits motivacionales hacia la actividad física y al esfuerzo por mantener hábitos alimenticios saludables (Vancampfort et al., 2015b), posiblemente por la falta de motivación autónoma (Vancampfort et al., 2015a). Además, hay evidencia de que los síntomas negativos en pacientes con SSD se asocian con una peor calidad de la dieta y aptitud cardiorrespiratoria, junto con incremento del IMC, perímetro abdominal, riesgo de DM tipo 2 (mayor hemoglobina A1c) y de dislipemia (mayor colesterol total y menor HDL colesterol) (Storch Jakobsen et al., 2018).

También se ha sugerido que los síntomas de desorganización (p. ej., desorganización conceptual y pensamiento concreto) impiden la participación en actividades rutinarias ya que pueden dificultar la comprensión de cómo realizar los pasos necesarios para llevar a cabo acciones complejas (Evans et al., 2004; Metsänen et al., 2006; Ventura et al., 2010).

Algunos estudios sugieren que una mayor capacidad cognitiva mejora el cuidado de la propia salud y toma de decisiones para prevenir enfermedades crónicas mediante el aprendizaje y adquisición de habilidades de razonamiento y resolución de problemas (Gottfredson and Deary, 2004). Además, el deterioro cognitivo conduciría, de forma moderada, a una menor capacidad para elegir alimentos saludables y para comprender la necesidad de realizar ejercicio físico; aunque sin embargo, no pueden descartarse otros vínculos alternativos como las vías genéticas comunes relacionadas con los déficits cognitivos y el aumento del riesgo cardiovascular (Storch Jakobsen et al., 2018).

#### *2.2.1.4. Tratamiento antipsicótico*

Los medicamentos antipsicóticos (APS) son una opción terapéutica muy importante para las personas con SSD. Tras la aparición de la Clorpromacina en los años 50, fueron surgiendo los llamados APS “típicos” o de primera generación, con predominio de efectos secundarios extrapiramidales. La aparición de los APS “atípicos” o de segunda generación ha sido un avance importante en el tratamiento ya que pueden llegar a tener una eficacia superior en los síntomas negativos, mejorar el estado de ánimo y la cognición y prevenir recaídas, además de un riesgo significativamente menor de

discinesia tardía y efectos secundarios extrapiramidales. Sin embargo, algunos APS de segunda generación están más asociados con un riesgo significativo de aumento de peso y alteraciones del metabolismo de glucosa y lípidos, que a su vez son factores de riesgo modificables de SMet (Casey et al., 2004; De Hert et al., 2011). La clasificación de los APS de segunda generación en función del potencial aumento de peso coincide con el riesgo relativo de desarrollar DM tipo 2 (riesgo alto, moderado y bajo); así un alto riesgo correspondería a olanzapina y clozapina; un riesgo moderado a risperidona y quetiapina, y un bajo riesgo a ziprasidona y aripiprazol (Allison et al., 1999; Casey et al., 2004). Tanto el aumento de peso inducido como las alteraciones metabólicas probablemente estén relacionados con las elevadas tasas de morbilidad y mortalidad cardiovascular observadas en pacientes con trastorno mental grave (Newcomer, 2009).

Además, se observa una alta variabilidad interindividual en el aumento de peso inducido por APS atípicos o de segunda generación, y este hecho sugiere que los factores genéticos influyen en el riesgo de dicho incremento ponderal, entre los que destacan los polimorfismos de genes HTR2C (Risselada et al., 2012) y LEPR (Gregoor et al., 2009).

### 2.2.2. CONSECUENCIAS FÍSICAS Y PSICOLÓGICAS

#### *2.2.2.1. Síndrome metabólico*

El término síndrome metabólico (SMet) fue utilizado por primera vez en 1923 por el médico sueco Eskil Kylin como la asociación de hipertensión, hiperglucemia e hiperuricemia (Kylin, 1923). A finales de los años 80, Gerald Reaven denominó “Síndrome X” al conjunto de alteraciones metabólicas e hipertensión arterial, destacando la resistencia insulínica como factor principal (Reaven, 1988). Desde la primera definición oficial de síndrome metabólico por parte de un grupo de trabajo de la OMS en 1999 (World Health Organization, 1999), cuyo aspecto central era la descripción biológica y fisiológica de la resistencia a la insulina, se han propuesto una serie de definiciones alternativas. En la actualidad no existe una definición universal de SMet, pero la más ampliamente aceptada es la modificada de la que publicó el programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (*National Cholesterol Education Program's*

*Adults Treatment Panel III Report*, NCEP-ATP- III). La definición adaptada consiste en cumplir al menos tres de las siguientes alteraciones (Grundy et al., 2005):

- Obesidad abdominal (circunferencia de la cintura  $> 102$  cm en hombres y  $> 88$  cm en mujeres)
- Hipertrigliceridemia (triglicéridos séricos  $\geq 150$  mg/dl [1,69 mmol/l])
- Concentración baja de HDL colesterol (HDL  $< 40$  mg/dl [1,04 mmol/l] en varones y  $< 50$  mg/dl [1,29 mmol/l] en mujeres)
- Tensión arterial (TA) elevada ( $\geq 130/\geq 85$  mmHg), o estar en tratamiento con antihipertensivos
- Glucosa sérica en ayunas elevada ( $\geq 100$  mg/dl), o estar en tratamiento con antidiabéticos.

Siguiendo estos criterios, el ensayo clínico estadounidense CATIE, (*Clinical Antipsychotic Trial Interventions Effectiveness*) informó que la prevalencia de SMet en la esquizofrenia era del 40,9% a nivel general, siendo del 36.6% para hombres y 54.2% para mujeres (McEvoy et al., 2005). Las tasas de prevalencia estimadas de DM tipo 2 e hipertensión en pacientes con esquizofrenia fueron del 10 al 15% y del 19 al 58%, respectivamente (Correll, 2007).

El SMet es uno de los mayores problemas de sanidad pública de nuestro tiempo y comprende un espectro de trastornos médicos que incluyen obesidad abdominal, resistencia a la insulina, dislipemia y TA elevada, asociándose con un mayor riesgo de desarrollar DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular (Medeiros-Ferreira et al., 2016). Los dos mecanismos subyacentes son la adiposidad abdominal y la resistencia a la insulina. Los factores que incrementan la aparición de SMet son complejos e incluyen la edad, un mayor riesgo genético (Van Winkel et al., 2010b, 2010a), efectos secundarios cardiometabólicos de los antipsicóticos (Rummel-Kluge et al., 2010) y un estilo de vida inadecuado (Mitchell et al., 2013; Vancampfort et al., 2013c).

#### 2.2.2.2. *Funcionalidad, calidad de vida y actividad física*

La calidad de vida relacionada con la salud se refiere a la autopercepción por parte de los pacientes sobre su sintomatología, discapacidad y estado funcional relacionado con la salud física y/o mental (Eack and Newhill, 2007). Es considerado un constructo multidimensional que incluye el bienestar subjetivo y los indicadores objetivos de función mental y física, siendo reconocida como una variable de resultado importante en el tratamiento de la esquizofrenia (Faulkner et al., 2007; Hofer et al., 2004; Narvaez et al., 2008). Por tanto, gozar de una buena salud física es un aspecto fundamental para la calidad de vida; sin embargo, se sabe que las personas con SSD tienen una mayor prevalencia de enfermedades físicas en comparación con la población general que afecta a su calidad de vida (Maj, 2009).

Además, un IMC alto se relaciona con un deterioro de la calidad de vida en la población general (Han et al., 1998), y en las personas con esquizofrenia (Allison et al., 2003). Esta correlación puede contener una causalidad bidireccional, donde la obesidad puede dificultar cualquier tipo de relación laboral y social por su impacto en la autoestima, el estigma social o la discriminación (Rand et al., 2017). Por otra parte, la disminución de la autoestima está vinculada con comportamientos no saludables como estilo de vida sedentario. Las investigaciones sugieren que la autoestima global entre las personas con SSD puede verse afectada negativamente por el estigma o las creencias estereotipadas sobre las personas con enfermedades mentales graves (Link et al., 1999; Martin et al., 2000), siendo independiente del nivel de síntomas y de la función cognitiva (Landein et al., 2007).

Por tanto, tanto su propia enfermedad como el sobrepeso pueden llevar a una disminución o pérdida de la autoestima en las personas con SSD, lo que incrementa el aislamiento social, disminuyendo la probabilidad de participar dentro de la comunidad, con efectos negativos en su capacidad para realizar actividades de la vida diaria (Awad and Voruganti, 2012), lo que posiblemente también conduzca a una reducción de la actividad física, y a una disfunción social y ocupacional, perpetuando el ciclo (Link et al., 2001). Todos estos factores se van a asociar con una mala calidad de vida (Hansson et al., 2003; Ochoa et al., 2003; Slade et al., 1999; Wiersma, 2006).

Por otra parte, la cognición en pacientes con esquizofrenia está correlacionada con el funcionamiento global (Fett et al., 2011); además, hay evidencia previa de que la



gravedad de la psicopatología (sobre todo síntomas negativos y cognitivos) tiene un impacto negativo en la calidad de vida entre los adultos con SSD, con una funcionalidad más pobre (Lepage et al., 2014). Numerosos estudios han asociado los síntomas negativos con el funcionamiento psicosocial (Kurtz, 2006; Lysaker et al., 2009; Ochoa et al., 2005; Ventura J et al, 2013), y el funcionamiento psicosocial con la calidad de vida relacionada con la salud (Browne et al., 1996).

## **2.3. Intervenciones sobre los factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico en los trastornos del espectro de la esquizofrenia**

### 2.3.1. INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS

Solamente cuando el uso de intervenciones no farmacológicas por sí solas es insuficiente y el cambio de medicación a agentes relativamente neutrales en cuanto al peso no es factible (p. ej., pacientes resistentes al tratamiento que reciben clozapina), se deben considerar estrategias farmacológicas para contrarrestar las alteraciones metabólicas, con el objetivo principal de mejorar la salud física en pacientes con SSD.

Se han estudiado varios mecanismos propuestos para el aumento de peso inducido por APS, que incluyen serotonina, dopamina, histamina, hormonas, ácido gammaaminobutírico (GABA), neuropéptidos y citoquinas (McIntyre et al., 2001).

Hester and Thrower sugirieron como agentes no farmacológicos en la reducción del SMet en pacientes con SSD compuestos como orlistat (inhibidor de la lipasa), la sibutramina (bloqueante de la recaptación noradrenérgica y serotoninérgica) y la fluoxetina (inhibidor de la recaptación de la serotonina). La fluoxetina tiene un efecto reductor de peso, incluso en combinación con una dieta hipocalórica, pero es sólo transitorio. El orlistat y la sibutramina pueden ayudar a prevenir el aumento de peso después de una dieta hipocalórica, pero hay que tener en cuenta que el orlistat requiere el cumplimiento de una dieta reducida en grasas y la sibutramina no es adecuada para pacientes que toman agentes serotoninérgicos (Hester and Thrower, 2005). Además, la FDA (*Food and Drug Administration*) y la EMEA (*European Medicines Agency*) desaconsejan el uso de sibutramina por el incremento de riesgo cardiovascular,

incluyendo ictus e infarto de miocardio (Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2018).

El grupo de Vancampfort, con conocida experiencia sobre las alteraciones cardiometabólicas en pacientes con SSD, en una reciente metarrevisión de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECAS) valoraron diversos enfoques farmacológicos para mejorar la salud física en pacientes, y encontraron eficacia de topiramato, metformina, la asociación con aripiprazol o el cambio a un agente antipsicótico más saludable desde el punto de vista cardiometabólico (Vancampfort et al., 2019).

La metformina es un fármaco antidiabético oral que se clasifica como biguanida. A diferencia de otros antidiabéticos, un efecto no intencionado de la metformina puede ser una pérdida de peso leve (Hermansen and Mortensen, 2007). El mecanismo exacto no está claro, pero parece que aumenta la sensibilidad a la insulina al aumentar la captación periférica de glucosa y la utilización de la misma, lo que provoca pérdidas de peso en poblaciones tanto diabéticas como no diabéticas. Además, a diferencia de otros agentes antidiabéticos, la metformina no se asocia con hipoglucemias. Es fácil de usar y tiene un perfil de seguridad favorable, aunque se sabe que puede producir acidosis láctica y que tiene efectos gastrointestinales (náuseas y vómitos), que pueden estar relacionados con la dosis (Goodarzi and Bryer-Ash, 2005). El uso de metformina adyuvante parece ser la primera opción farmacológica para prevenir o revertir el aumento de peso corporal asociado con el uso de APS de segunda generación por sus efectos sobre el peso (mayores que con topiramato) (Ellinger et al., 2010) y también sobre el perímetro abdominal (Tang et al., 2006), la glucosa, la resistencia a la insulina y los lípidos, sobre todo el colesterol total, mientras que el efecto es menor para los triglicéridos, la hemoglobina A1c y HDL colesterol (Vancampfort et al., 2019). Todo ello permite tener beneficios a largo plazo clínicamente significativos, como un riesgo reducido de hipertensión y DM tipo 2. Aunque existen datos contradictorios en ECAS individuales sobre la eficacia de la metformina en la reducción de los riesgos metabólicos en pacientes tratados con APS de segunda generación (Baptista et al., 2006), un metaanálisis de ECAS sobre el uso de metformina en estos casos determinó una reducción global de hasta un 50% en el aumento de peso inducido por el uso de APS, pero también reconoció que se necesitaban más estudios para considerar incorporar esta intervención a la práctica clínica habitual (Ehret et al., 2010).

El topiramato, que regula el receptor del glutamato, ha mostrado una disminución significativa en el LDL colesterol, peso, IMC, perímetro abdominal y triglicéridos (Goh et al., 2019). Vancampfort y colaboradores concluyen que los clínicos podrían considerar el uso coadyuvante de topiramato, aunque esto debe sopesarse con la posible aparición de parestesias y efectos adversos cognitivos (estos últimos no suficientemente estudiados) (Vancampfort et al., 2019).

En cuanto al uso de aripiprazol, se encontró que su asociación al tratamiento antipsicótico principal produjo una disminución significativa del perímetro abdominal, peso, triglicéridos, y en menor grado, de la glucosa (Vancampfort et al., 2019). El cambio de olanzapina a aripiprazol o quetiapina también mostró efectos reductores del nivel de glucosa y perímetro abdominal (Mukundan et al., 2010) .

No obstante, el uso de fármacos como correctores de los efectos metabólicos producidos por APS con frecuencia no aparece recogido en su ficha técnica, y aún más importante, se deben tener en cuenta los efectos secundarios de los principios activos usados en estas intervenciones farmacológicas que, aunque en general suelen ser bien tolerados, pueden dar lugar a efectos adversos inesperados o a largo plazo. También existe la posibilidad de interacciones farmacocinéticas con otros tratamientos coadyuvantes (Mizuno et al., 2014).

### 2.3.2. INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS

En la tabla 1 se describen pormenorizadamente los resultados de una revisión sistemática realizada por nuestro grupo de investigación sobre las intervenciones no farmacológicas en pacientes con SSD. Los términos de búsqueda usados fueron: *“psychotic disorders OR schizophrenia OR schizophrenia spectrum and other psychotic disorders” AND “metabolic syndrome OR cholesterol OR body weight OR body mass index OR waist circumference OR triglycerides OR blood pressure OR arterial pressure OR neuropsychological tests OR behavioral symptoms OR mental health OR quality of life” AND “weight reduction programs OR exercise OR health education OR health promotion OR cognitive behavioral therapy”*.

### 2.3.2.1. Ejercicio físico

El ejercicio físico se define como un tipo de actividad física planificada, estructurada y repetitiva con el objetivo final o intermedio de mejorar o mantener la aptitud física (Caspersen et al., 1985). Puede tener el potencial de mejorar la calidad de vida de las personas con trastornos mentales como la esquizofrenia al tener efectos saludables tanto en la salud física como mental (Faulkner and Carless, 2006). Esta acumulación de efectos beneficiosos hace del ejercicio físico una intervención interesante para las personas con SSD ya que tiene un potencial considerable para actuar como un “policomprimido” en múltiples dominios (mental, cognitivo, físico) (Ashdown-Franks et al., 2020).

Dentro del ejercicio físico se incluyen: 1) intervenciones aeróbicas, 2) de resistencia o anaeróbicas y 3) aquellas que combinan movimiento con control mental, como yoga o *Tai-chi* (Vogel et al., 2019). Como intervenciones aeróbicas, se consideran aquellas que se practican a niveles de intensidad moderados o vigorosos durante períodos de tiempos más o menos extensos, manteniendo una frecuencia cardíaca elevada. El entrenamiento de resistencia o anaeróbico es aquel que se caracteriza por contracción de los músculos esqueléticos a través de pesos externos o del propio peso corporal, y finalmente entendemos como intervenciones cuerpo-mente aquellas que integran un entrenamiento de *mindfulness* o atención plena y ejercicio físico.

Los beneficios a nivel cardiovascular del ejercicio físico incluyen disminución del peso, prevención y/o retraso de la hipertensión arterial y disminución de la misma en pacientes con hipertensión ya diagnosticada; respecto a los parámetros bioquímicos el ejercicio mejora el perfil de lípidos en sangre, regula la glucemia y reduce el riesgo de DM tipo 2. Todo ello va a influir de forma positiva en la salud metabólica al prevenir o reducir la incidencia de SMet y consecuentemente, el riesgo de enfermedades cardiovasculares y su mortalidad asociada (Cordero et al., 2014). Estos efectos beneficiosos también se observaron en pacientes con SSD, tanto en régimen de hospitalización como ambulatorio, que participaron en programas de ejercicio aeróbico moderado y lograron una reducción significativa del aumento de peso e IMC (Battaglia et al., 2013; Hsu et al., 2016; Kaltsatou et al., 2015). Por el contrario, otros autores no observaron cambios significativos de los factores que constituyen el SMet en pacientes psicóticos sometidos un programa de ejercicio mixto: aeróbico y anaeróbico en régimen

ambulatorio (Marzolini et al., 2009; T. W. Scheewe et al., 2013). Estas diferencias pueden estar relacionados con el tamaño muestral y las características de la intervención (frecuencia, intensidad y duración). Los mecanismos moleculares exactos por los que el ejercicio ejerce un efecto cardioprotector no están claros; se ha postulado que puede deberse a un aumento de antioxidantes, una reducción de la grasa epicárdica, una adaptación mitocondrial, un papel de los canales de potasio a nivel del sarcolema y mitocondria y a la síntesis de proteínas de choque térmico en el retículo endoplasmático (Golbidi and Laher, 2012). También se ha evidenciado que el yoga puede mejorar la resistencia a la insulina, clave en el manejo de la enfermedad cardiovascular (Innes et al., 2005).

Asimismo, el ejercicio físico también puede ejercer mejorías a nivel clínico pero los mecanismos por los cuales disminuye los síntomas de la esquizofrenia y la depresión no están aclarados. El ejercicio puede conducir a cambios en los niveles de neurotransmisores, como las endorfinas o serotonina, asociadas al estado de ánimo en pacientes deprimidos (Dishman, 1997) y mejorar los síntomas ansioso-depresivos en la esquizofrenia (Marzolini et al., 2009; Ryu et al., 2020; T. W. Scheewe et al., 2013), aunque esto no ha sido replicado en todos los ECAS (Bhatia et al., 2018; Varambally et al., 2012). Una revisión sistemática encontró que formas alternativas de ejercicio físico como el yoga y otros enfoques físicos combinados con atención plena pueden ser beneficiosos como tratamiento coadyuvante para reducir la psicopatología general y los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, así como para mejorar su calidad de vida relacionada con la salud (Sabe et al., 2019; Vancampfort et al., 2012c; Vogel et al., 2019).

Otros beneficios del ejercicio físico también pueden encontrarse a nivel cognitivo. La actividad física puede influir de forma positiva en la neurogénesis en áreas clave del cerebro como el hipocampo, tanto en poblaciones sanas (Erickson et al., 2011) como en pacientes con esquizofrenia (Firth et al., 2018; Svatkova et al., 2015), encontrándose efectos beneficiosos sobre la velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y aprendizaje en pacientes psicóticos (Leutwyler et al., 2014; Oertel-Knöchel et al., 2014). Estos beneficios pueden deberse a la mejoría de la plasticidad neuronal y al aumento de neurotrofinas como el BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) (Cotman et al., 2007; Whiteman et al., 2014). Otros estudios, sin embargo, no revelaron cambios en el volumen del hipocampo, densidad cortical, ni mejoras significativas a nivel cognitivo (Falkai et al., 2011; Faulkner and Biddle, 1999; Scheewe et al., 2013; Taylor et al.,

1985). En cuanto a ECAS que comparan diferentes intervenciones físicas en pacientes con esquizofrenia y primeros episodios de psicosis, se encontró una mejoría en varios dominios cognitivos de las terapias basadas en interacción cuerpo-mente con respecto al ejercicio aeróbico ligero (Bhatia et al., 2018) y moderado (Lin et al., 2014), al producirse una mayor disminución del cortisol, posiblemente ejerciendo una acción neuroprotectora.

En una meta-revisión reciente, el grupo de Ashdown-Franks sugirió que el ejercicio puede ser beneficioso como terapia complementaria para los trastornos mentales, obteniendo una mejoría en la cognición global, en los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, así como en el rendimiento físico (Ashdown-Franks et al., 2020). Estas mejoras pueden impulsar beneficios en el funcionamiento global y la calidad de vida de estos pacientes.

Con respecto a la mejoría del ejercicio físico sobre la funcionalidad y calidad de vida, muchos estudios, evidencian efectos positivos del ejercicio aeróbico sobre el bienestar general y la autoconfianza en pacientes con esquizofrenia (Chamove, 1986; Faulkner and Sparkes, 1999; Pelham and Campagna, 1991). El ejercicio parece favorecer la socialización, la distracción, una mejora de la percepción de la competencia y de la autoeficacia (Acil et al., 2008; Gorczynski and Faulkner, 2010). Estas mejoras ocurrieron tanto en pacientes con SSD ingresados como en régimen ambulatorio (Battaglia et al., 2013; Kaltsatou et al., 2015; Marzolini et al., 2009; Visceglia and Lewis, 2011).

Recientes metaanálisis y revisiones sistemáticas sobre intervenciones de vida saludable en esquizofrenia han abordado el estudio de las características óptimas de la intervención, como su tipo (ejercicio, psicoterapia o una combinación), intensidad, duración, entorno del paciente (paciente hospitalizado/ ambulatorio), enfoque del tratamiento (formato grupal /individual) y población objetivo (subgrupos de pacientes específicos). En cuanto a la actividad física, una revisión sistemática recomienda una frecuencia de al menos tres veces por semana durante un mínimo de 12 semanas en los pacientes con esquizofrenia (Stanton and Happell, 2014), mientras que otros estudios muestran una pérdida de peso modesta pero significativa o una mejora de la aptitud cardiovascular independientemente de la duración de la intervención (mayor o menor de 12 semanas) (Tumiel et al., 2019). Con respecto a la duración de la sesión de ejercicio, los datos emergentes sugieren que los beneficios sintomáticos o funcionales en esta población se observan con 150 minutos de actividad física moderada-vigorosa por

semana (Ashdown-Franks et al., 2020; Ohi et al., 2019) o 30 minutos de ejercicio aeróbico a un mínimo del 50% del consumo máximo de O<sub>2</sub> en cada sesión (Sabe et al., 2020), y además los enfoques grupales pueden mejorar la adherencia al tratamiento (Vogel et al., 2019). Es posible que la efectividad de estos programas sea mayor en pacientes con un primer episodio de psicosis o SSD de diagnóstico relativamente reciente, ya que estos pacientes aún tienen un funcionamiento cognitivo y psicológico más conservado y pueden ser más adecuados para intervenciones sobre cambios en el estilo de vida (Gates et al., 2015).

#### 2.3.2.2. *Intervenciones psicoterapéuticas*

Las intervenciones psicológicas en población psiquiátrica se centran en promover cambios saludables en el estilo de vida utilizando varias técnicas de psicoterapia como la psicoeducación, el asesoramiento nutricional y cambios dietéticos, entrevistas motivacionales y la terapia cognitivo-conductual, o bien una combinación de estas técnicas.

En cuanto a los cambios a nivel metabólico, varias intervenciones psicológicas sobre el estilo de vida han sido utilizadas para reducir la obesidad o prevenir el incremento de peso inducido por APS de segunda generación. Varios estudios avalaron que las intervenciones de psicoterapia conductual, como la educación nutricional, prevenían y reducían eficazmente el aumento de peso y las anomalías metabólicas asociadas con los APS (Caemmerer et al., 2012; Littrell et al., 2003; Rotatori et al., 1980), mientras que otros también obtuvieron estos beneficios en el grupo control (Brar et al., 2005). Por otra parte, el ensayo CHANGE, basado en *coaching* sobre estilo de vida saludable que además facilitaba el contacto con el médico de cabecera para tratamiento de las comorbilidades somáticas, no demostró superioridad en cuanto a la reducción de riesgo cardiovascular en pacientes SSD y obesidad abdominal (Speyer et al., 2016).

Con respecto a los resultados psicopatológicos y funcionales, dos ECAS basados en población SSD sometidos a terapia cognitivo-conductual basada en nutrición y actividad física describen un discreto efecto terapéutico sobre la calidad de vida, sin mantenerse a largo plazo (Brar et al., 2005; Laws et al., 2018), pero no se apreciaron diferencias significativas en los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia medidos con la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), en la gravedad clínica

medida con la *Clinical Global Impressions* (CGI), pero sí una mejoría significativa para el grupo que recibió la terapia en el cambio clínico global de la CGI (Brar J et al., 2005).

#### 2.3.2.3. *Intervenciones combinadas de ejercicio físico y psicoterapéuticas*

La evidencia actual parece concluir que las intervenciones que combinan ejercicio físico junto con psicoterapia orientada a cambios en el estilo de vida arrojan mejores resultados que ambas intervenciones de manera independiente. Así, la metarevisión del grupo de Vancampfort mostró que el asesoramiento sobre el estilo de vida, junto con ejercicio físico, fueron las intervenciones más efectivas para la reducción de peso (Vancampfort et al., 2019). En la misma línea, el ejercicio y el asesoramiento dietético, junto con la terapia conductual, deben considerarse en primer lugar para la reducción de peso en la esquizofrenia (Faulkner 2003). Un ECA en pacientes obesos con esquizofrenia tratados con olanzapina, que implementó un programa de control dietético y actividad física regular, obtuvo una reducción significativa en el peso corporal y una mejoría de los parámetros metabólicos de insulina, proteínas de unión al factor de crecimiento de insulina, y triglicéridos (Wu et al., 2007). En pacientes diagnosticados de un primer episodio de psicosis, un ECA con intervenciones sobre el estilo de vida a través de programas psicoeducativos y dietéticos, junto con ejercicio físico, obtuvo pérdidas de peso significativas y una mejora de la sensibilidad a la insulina en el grupo activo respecto al grupo control (Wu et al., 2008). Methapatara y colaboradores demostraron que el aumento de la actividad física mediante caminatas con podómetro, sumado a entrevistas motivacionales individuales, resultó eficaz en la reducción del peso e IMC en pacientes esquizofrénicos obesos o con sobrepeso (Methapatara and Srisurapanont, 2011). Además, una combinación de ejercicio físico simultánea con entrenamiento cognitivo podría ser superior al uso de intervenciones únicas en el tratamiento de los déficits cognitivos y de la psicopatología individual en la esquizofrenia (Oertel-Knöchel et al., 2014). En la misma línea, el entrenamiento en habilidades sociales junto con el ejercicio con *Tai-chi*, en pacientes ambulatorios con esquizofrenia, podría ser una intervención eficaz para mejorar las puntuaciones de PANSS total, la sintomatología negativa y la calidad de vida en el dominio social (Kang et al., 2016).



## Introducción

Study (Country)	N (start)		Age, y (SD)		Gender (men)		Diagnosis (%)	Lenght of illness (y)	EG intervention (mode)	Freq EG	Time; ws	CG intervention (mode)	Drop- outs		F-Up; ws	Antropometric and metabolic outcomes	Psychopathology and clinical outcomes	Functional and quality of life outcomes
	EG	CG	EG	CG	EG	CG							EG	CG				
Outpatients																		
Beebe LH. et al., 2005 (USA)	6	6	40-63y	40-63y	NS	NS	SCZ (100)	8.6	Light AE (group): treadmill walking	30 min x 3/w	16	TAU (indiv)	2	0	No	BMI	PANSS	6MWT
Lin AA. et al., 2008 (Turkey)	15	15	NS	NS	NS	NS	SCZ (100)	10.3	Moderate/vigorous AE (group)	45 min x 3/w	10	TAU (indiv)	NS	NS	No	No	SANS; SAPS; BSI	WHOQOL-BREF
Pajonk FG. et al., 2010 (Germany)	11	13	32.9 (10.6)	37.4 (8.1)	11	13	SCZ (100)	10.45	Moderate/vigorous AE (group): cycling	30 min x 3/w	12	TAU + football table	3	5	No	No	RAVLT; Corsi direct block span	No
Varambally S. et al., 2012 (India)	47	36	32.8 (10.0)	33.6 (9.5)	28	27	SCZ (100)	9.8	MBE: Yoga (group/indiv)	45 min x 25/1 <sup>st</sup> month + practice at home next 3 months	16	WL (indiv)	8	2	No	No	PANSS	SOFS
	37		30.6 (7.3)		28				Light AE: walking, jogging and exercises in standing and sitting postures (group/indiv)	45 min x 25/1 <sup>st</sup> month + practice at home next 3 months			15					
Jayaram N. et al., 2013^ (India)	15	28	28.3 (4.7)	29.5 (8.2)	12	7	SCZ (100)	6	MBE: Yoga (group)	NS	4	WL (indiv)	0	16	No	No	SAPS; SANS; TRENDS	SOFS

## Introducción

Study (Country)	N (start)		Age, y (SD)		Gender (men)		Diagnosis (%)	Lenght of illness (y)	EG intervention (mode)	Freq EG	Time; ws	CG intervention (mode)	Drop- outs		F-Up; ws	Antropometric and metabolic outcomes	Psychopathology and clinical outcomes	Functional and quality of life outcomes
	EG	CG	EG	CG	EG	CG							EG	CG				
<b>Svatkova A. et al. 2015</b>  (Netherlands)	16	17	28.8 (7.4)	31.3 (8.2)	13	14	SCZ (100)	7.4	Mixed exercise: AE and AnE (group)	60 min x 2/w	24	TAU	NS	NS	No	BMI	PANSS	W peak; VO2; HR
<b>Isuru LA. et al., 2015</b>  (Sri Lanka)	33	40	38.8 (9.5)	41.9 (9.8)	26	30	SCZ (100)	NS	Mixed exercise: MBE (yoga) + AE (dance)	360 min x 1/w	8	OT (group)	NS	NS	No	No	PANSS	No
<b>Silva B. et al., 2015</b>  (Brasil)	17	16	33.5 (2.6)	33.4 (12.2)	17	16	SCZ (100)	13.01	Mixed exercise: AE + AnE (group)	60 min x 2/w	20	TAU + mínimum exercise at treadmild and load (group)	8	3	No	No	PANSS; CDS	SF-36; 1RMT
	014		32.9 (2.3)		14				AnE (group)				2					
<b>Hsu CC. et al., 2016</b>  (Taiwan)	18	15	42.7 (11.3)	45.7 (11.0)	13	12	SCZ (100)	25	Moderate/ vigorous AE (group): dancing	50 min x 2/w	8	TAU (indiv)	0	0	Yes	Weight	No	HR
	18	15	-	-	-	-	SCZ (100)		-	-	-	-	0	0	4	Weight	No	HR
<b>Bhatia T. et al., 2017</b>  (India)	104	92	34.8 (9.8)	35.7 (10.1)	62	57	SCZ (100)	NS	MBE: Yoga (group)	60 min/d	3	TAU (indiv)	18	15	Yes	No	SANS; SAPS; Neurocognition (Penn CNB)	GAF
	90		35.2 (9.5)		62				Light AE: walking, jogging and exercises in standing and sitting postures (group)	60 min/d			15					
	86	77	-	-	-	-	SCZ (100)		-	-	-	-	7	21	24	No	SANS; SAPS; Neurocognition	GAF

## Introducción

Study (Country)	N (start)		Age, y (SD)		Gender (men)		Diagnosis (%)	Lenght of illness (y)	EG intervention (mode)	Freq EG	Time; ws	CG intervention (mode)	Drop- outs		F-Up; ws	Antropometric and metabolic outcomes	Psychopathology and clinical outcomes	Functional and quality of life outcomes
	EG	CG	EG	CG	EG	CG							EG	CG				
	(Penn CNB)																	
	75		-		-								25					
<b>Cheng SL. et al., 2017</b>  (Chine)	26	28	43.7 (12.7)	47.4 (9.7)	20	22	SCZ (100)	NS	Moderate/ vigorous AE (group): dancing	60 min x 2/w	8	TAU (indiv/ group)	4	2	Yes	Weight; BMI	No	1-minute flexed leg sit-up; sit- and-reach test; 3-minute  step test
	22	26	-	-	-	-	SCZ (100)		-	-	-	-	0	0	12	Weight; BMI	No	1-minute flexed leg sit-up; sit- and-reach test; 3-minute  step test
<b>Wang PW. et al., 2018</b>  (Taiwan)	33	29		NS	15	15	SCZ (100)	NS	Moderate/ vigorous AE (group)	40 min x 3/ w	12	TAU + stretching  (group)	8	6	Yes	No	PANSS	No
	25	23		NS	-	-	SCZ (100)		-	-	-	-	0	0	12	No	PANSS	No
<b>Ryu J. et al., 2020</b>  (Korea)	30	30	38.7 (10.1)	39.0 (8.6)	15	15	SCZ	14.8	Moderate/ vigorous AE (group): cycling	90 min / w	16	OT	4	6	No	No	BPRS; BDI; STAI; TRAI; RSES; WCST	GAF; K-PASE; WHOQOL-BREF; pedometer
<b>Marzolini S. et al., 2009</b>  (Canada)	7	6	43.0 (3.0)	46.7 (5.0)	4	4	SCZ + SAD	NS	Mixed exercise: AE and AnE (group)	90 min x 2- 3/w	12	TAU (indiv)	0	0	No	Weight; BMI; WC; SBP	MHI	6MWT; 1RMT
<b>Battaglia G. et</b>	12	11	36.0	35.0	12	11	SCZ + SAD	NS	Moderate/ vigorous AE	120 min x 2/w	12	TAU (indiv)	2	3	No	Weight; BMI	No	SF-12 (PCS;

Introducción

Study (Country)	N (start)		Age, y (SD)		Gender (men)		Diagnosis (%)	Lenght of illness (y)	EG intervention (mode)	Freq EG	Time; ws	CG intervention (mode)	Drop- outs		F-Up; ws	Antropometric and metabolic outcomes	Psychopathology and clinical outcomes	Functional and quality of life outcomes
	EG	CG	EG	CG	EG	CG							EG	CG				
al., 2013 (Italy)			(5.0)	(4.0)					soccer (group)									MCS); 30-mST; STB
Scheewe TW. et al., 2013 (Netherlands)	31	32	29.2 (7.2)	30.1 (7.7)	23	23	SCZ /71.4)  SAD (23.8)  SCZPH (4.8)	6.7	Mixed exercise: AE + AnE  (group)	60 min x 2/w	24	OT (group)	2	7	No	BMI; GLC; TG; HDL; SBP; DBP; WC	PANSS; MADRS	CAN; W peak; VO <sub>2</sub> peak
Kimhy D. et al., 2015 (USA)	16	17	36.6 (10.4)	37.2 (9.8)	10	11	SCZ + SAD	NS	Moderate/ vigorous AE  (group)	60 min x 3/w	12	TAU  (indiv)	3	4	No	No	Neurocognition (MCCB)	VO2
Armstrong HF. et al., 2016 (USA)	16	17	18- 55y	18- 55y	NS	NS	SSD	NS	Moderate/ vigorous AE  (indiv)	60 min x 3/w	12	TAU (indiv)	3	4	No	BMI; Weight; SBP; DBP	No	6MWT; VO <sub>2</sub> peak; VCO <sub>2</sub> peak; RER; VE
Álvarez- Jiménez M. et al., 2006 and 2010 (Spain)	28	33	26.0 (15.5)	27.5 (8.5)	20	26	FEP (100)	NS	CBT: diet and physical exercise (indiv)	40 min x 1- 2/w	12	TAU (indiv)	0	0	Yes	Weight; BMI	No	No
	53		-	-	-	-	FEP (100)		-	-	-	-	-	-	104	Weight; BMI	No	No
Lin J. et al., 2015 (China)	45	39	23.8 (6.8)	25.3 (8.1)	0	0	FEP (100)	2.3	MBE: Yoga (group)	60 min x 3 /w	12	WL (indiv)	11	7	Yes	No	PANSS; CDS; CRS; HKLLT; Digit span test; letter cancellation test; Stroop color and Word tests	SF-36; VO2
	40		24.6 (7.9)		0				Moderate/ vigorous AE (walking on treadmill and				11					

## Introducción

Study (Country)	N (start)		Age, y (SD)		Gender (men)		Diagnosis (%)	Lenght of illness (y)	EG intervention (mode)	Freq EG	Time; ws	CG intervention (mode)	Drop- outs		F-Up; ws	Antropometric and metabolic outcomes	Psychopathology and clinical outcomes	Functional and quality of life outcomes
	EG	CG	EG	CG	EG	CG							EG	CG				
	34	32	-	-	0	0	FEP (100)	-	-	-	-	-	11	14	60	No	PANSS; CDS; HKLLT; Digit span test; letter cancellation test; Stroop color and Word tests	No
	29		-		0			-	-	-	-		7					
<b>Fisher E. et al., 2020</b>  (UK)	11	11	23.5 (3.8)	26.1 (5.7)	11	11	FEP (100)	3	Moderate/ vigorous AE: running, swimming, cycling, tennis	50 min x 2- 3/w	12	TAU (indiv)	2	0	No	Weight	PANSS	WHOQOL; IPAQ; WHODAS
<b>Ikai S et al., 2013</b>  (Japan)	25	24	54.8 (9.0)	51.5 (15.1)	16	16	SSD	26.1	MBE: Yoga (group)	60 min x 1 /w	8	Day-care program (group)	2	3	Yes*	No	PANSS	EQ5D; FACT-Sz
<b>Ikai S et al., 2014</b>  (Japan)	25	25	53.5 (9.9)	48.2 (12.3)	16	17	SSD	25	MBE: Yoga (group)	60 min x 1/w	8	Day-care program (group)	7	7	Yes*	Glc; TG; HDL; LDL; CL	PANSS	EQ5D; FACT-Sz
<b>Holt R. et al., 2019</b>  (UK)	207	205	40.0 (11.3)	40.1 (11.5)	115	95	FEP (15.3) + SCZ (68.7) + SAD (16)	NS	CBT: diet and physical activity (group)	1) CBT (0-4w): 150 min x 1/w;  2) Phone call (5-52w) 10 min x 1/2w;  3) Remainder CBT: 150 min at 4-7-10	52	TAU (indiv)	40	32	No	Weight; BMI; WC; SBP; DBP; GLC; CL; HDL; TG	BPRS; BIPQ; PHQ- 9	EQ5D; accelerometer

## Introducción

Study (Country)	N (start)		Age, y (SD)		Gender (men)		Diagnosis (%)	Lenght of illness (y)	EG intervention (mode)	Freq EG	Time; ws	CG intervention (mode)	Drop- outs		F-Up; ws	Antropometric and metabolic outcomes	Psychopathology and clinical outcomes	Functional and quality of life outcomes
	EG	CG	EG	CG	EG	CG							EG	CG				
months.																		
Lovell K et al.  2014  (UK)	54	51	25.6 (5.5)	25.9 (6.0)	33	30	FEP: SCZ (5.7) + SAD (1.9) + SSD (77.1) + NS (15.3)	NS	PsychEd: diet and physical activity (indiv) + optional exercises (group)	7 sessions over 6 months, with a “booster” session at 9- 10 months.	52	TAU (indiv)	5	7	No	Weight; BMI; WC	CDS; BARS	IPAQ; SF-36; EQ5D.
Rotatori A. & Fox R. 1980  (USA)	7	7	36.7 (8.0)	35.0 (8.2)	3	3	SCZ (100)	NS	BT: diet and physical activity (indiv)	1/w	14	WL (indiv)	0	0	Yes	Weight	No	No
	7	7	-	-	-	-	SCZ (100)		-	-	-	-	3	2	16	Weight	No	No
McCreadie R. et al., 2005  (UK)	32	33	45 (13)		72		SCZ (100)	21	Fruits and vegetables free + PsychEd: diet (indiv)	5 free portions fruits and vegetables/d + Psychoeducati on 1- 3- 6 ws	24	TAU (indiv)	0	6	Yes	BMI; GLC; CT; HDL; CVR;	PANSS	Eating habits section of the Scottish Health Survey Questionnaire; level of physical activity
	37								Fruits and vegetable free (indiv)	5 free portions fruits and vegetables/d			0			g		
	32	27	-		-		SCZ (100)		-	-	-	-	1	3	52	BMI; GLC; CT; HDL; CVR;	PANSS	Eating habits section of the Scottish Health Survey

## Introducción

Study (Country)	N (start)		Age, y (SD)		Gender (men)		Diagnosis (%)	Lenght of illness (y)	EG intervention (mode)	Freq EG	Time; ws	CG intervention (mode)	Drop- outs		F-Up; ws	Antropometric and metabolic outcomes	Psychopathology and clinical outcomes	Functional and quality of life outcomes
	EG	CG	EG	CG	EG	CG							EG	CG				
	Questionnaire; level of physical activity																	
	37		-		-	-			-	-	-	-	1					
Iglesias C. et al., 2010  (Spain)	8	7	39.9 (11.3)		NS	NS	SCZ (100)	12.3	PsychEd: diet and physical activity (group)	60 min x 1/w	12	TAU (indiv)	1	0	No	Weight; BMI; WC	No	No
Littrell KH. et al., 2003 (USA)	35	35	33.7 (9.2)	34.5 (10)	22	21	SCZ (77.1) + SAD (22.9)	14	PsychEd: diet and physical activity (group)	60 min x 1/w	16	TAU (indiv)	0	0	Yes	Weight;  BMI	No	No
	35	35	-	-	-	-	SCZ (77.1) + SAD (22.9)		-	-	-	-	-	-	8	Weight; BMI	No	No
Brar JS. et al., 2005^  (USA)	34	37	40.0 (10.1)	40.5 (10.6)	16	13	SCZ (53.8) + SAD (46.2)	NS	BT: diet and physical activity (group)	2/w (0-6w) and 1/w (7- 14w)	14	TAU (indiv)	12	9	No	Weight; BMI; SBP	PANSS; CGI	No
McKibbin CL. et al., 2006 and 2010  (USA)	32	32	53.1 (10.4)	54.8 (8.2)	19	18	SZC + SAD with DM-2	26	PsychEd: diet and physical activity + CBT (group)	90 min x 1/w	24	TAU + printed information (indiv)	4	3	Yes	Weight; BMI; SBP; DBP; WC; GLC; HDL; LDL; TG	No	YPAS; accelerometer
	28	29	52.4 (8.6)	55.6 (8.7)	19	18	SZC + SAD with DM-2		-	-	-	-	2	3	24	Weight; BMI; WC	No	No
Kwon JS. et al., 2006  (Korea)	33	15	32.0 (9.2)	29.8 (6.1)	10	5	SCZ + SAD	2.1	CBT: diet and physical activity (indiv)	1/w (0-4 w) and 1/2w (5- 12w)	12	TAU + casual counselling (indiv)	11	1	No	Weight; BMI; BP; GLC; TG; LDL/HDL	PANSS	WHOQOL-BREF

## Introducción

Study (Country)	N (start)		Age, y (SD)		Gender (men)		Diagnosis (%)	Lenght of illness (y)	EG intervention (mode)	Freq EG	Time; ws	CG intervention (mode)	Drop- outs		F-Up; ws	Antropometric and metabolic outcomes	Psychopathology and clinical outcomes	Functional and quality of life outcomes
	EG	CG	EG	CG	EG	CG							EG	CG				
<b>Scocco P. et al., 2006</b>  (Italy)	9	10	51.7 (12.4)	39.2 (9.9)	3	8	SAD (25) + SCZ (75)	NS	PsychEd: diet and physical activity + nutricionist (indiv)	1/2w	8	WL (indiv)	0	2	No	Weight;	No	No
<b>Weber M. &amp; Wyne K., 2006</b>  (USA)	8	9	18- 65y	18- 65y	3	2	SZC + SAD	NS	CBT: diet and physical activity (group)	60 min x 1/w	16	TAU (indiv)	0	2	No	Weight; BMI	No	No
<b>Gaitero AM. et al., 2007</b>  (Spain)	7	8	43.9 (6.9)	38.6 (6.7)	3	4	SZC (73.3) + SAD (6.7) +  NS (20)	NS	CBT + PsychEd: diet and physical activity (group)	90 min x 1/w	12	TAU (indiv)	NS	NS	Yes	BMI	No	No
	7	8	-	-	-	-	SZC (73.3) + SAD (6.7) +  NS (20)		-	-	-	-	NS	NS	12	BMI	No	No
<b>Beebe LH. et al., 2010</b>  (USA)	48	49	46.9 (2.0)		23	28	SAD (71.1) + SCZ (28.9)	NS	PsychEd: diet and physical activity + MI + printed information (group)	60 min x 1/w	4	TAC (group)	13	9	No	No	No	SEE; OEEs
<b>Beebe LH. et al., 2011 and 2013</b>  (USA)	48	49	46.9 (2.0)		23	28	SCZ (28.9) + SAD (71.1)	NS	PsychEd: diet and physical activity + MI + printed information (group)	60 min x 1/w	4	TAC (group)	11	7	Yes	No	No	Minutes walked per month;



## Introducción

Study (Country)	N (start)		Age, y (SD)		Gender (men)		Diagnosis (%)	Lenght of illness (y)	EG intervention (mode)	Freq EG	Time; ws	CG intervention (mode)	Drop- outs		F-Up; ws	Antropometric and metabolic outcomes	Psychopathology and clinical outcomes	Functional and quality of life outcomes
	EG	CG	EG	CG	EG	CG							EG	CG				
	11	11	48.1 (13.3)		6	6	SCZ (36) + SAD (74)		-	-	-	-	-	-	88	No	No	Steps and distance walked per day; pedometer
Attux C. et al., 2013  (Brazil)	81	79	36.2 (9.9)	38.3 (10.7)	50	46	SCZ (90.4) + NS (9.6)	NS	PsychEd: diet and physical activity (group) + BT	60 min x 1/w	12	TAU (indiv)	21	13	Yes	Weight; BMI; WC; GLC; SBP; DBP; CL; HDL; LDL; TG	RSES	ILSS; IPAQ; WHOQOL-BREF;
	44	41	-	-	-	-	SCZ + NS		-	-	-	-	-	-	12	Weight	No	No
Speyer H. et al., 2016  (Denmark)	138	142	37.8 (12.6)	39.5 (12.8)	62	60	SCZ (88.4) + NS (11.6)	NS	BT (indiv)	1/w	52	Coord with primary care + TAU (indiv)	18	21	No	Weight; BMI; WC; SBP; HDL; LDL; TG; 10- year-CVR	SAPS; SANS; BACS	HR; VO <sub>2</sub> peak; FEF; Physical Activity Scale; MANSA; EQ5D; GAF
		148		38.5 (11.8)		67						TAU (indiv)		21				
Sugawara N. et al., 2018  (Japan)	87	85	46.6 (10.9)	44.0 (10.3)	46	49	SCZ + SAD	18.3	PsychEd: diet (indiv)	30-40 min x 1/ 4w	52	TAU (indiv)	26	24	No	Weight; BMI; WC; BP; GLC; TG; HDL	No	No
		93	47.6 (9.6)	43		43						TAU + casual counselling by doctor (indiv)		26				
Wu RR. et al.,	32	32	26.4	25.8	17	16	FEP (100)	0.75	PsychEd: diet (group) + AE	30 min x 7/w	12	Placebo	3	3	No	BMI; WC; GLC	PANSS	No

## Introducción

Study (Country)	N (start)		Age, y (SD)		Gender (men)		Diagnosis (%)	Lenght of illness (y)	EG intervention (mode)	Freq EG	Time; ws	CG intervention (mode)	Drop- outs		F-Up; ws	Antropometric and metabolic outcomes	Psychopathology and clinical outcomes	Functional and quality of life outcomes
	EG	CG	EG	CG	EG	CG							EG	CG				
<b>2008</b>  <b>(China)</b>									(group/indiv)			(inidiv)						
<b>Brown C. et al., 2014</b>  <b>(USA)</b>	70	66	44.4 (11.7)	44.9 (10.1)	25	20	SCZ (100)	NS	PsychEd: diet and physical activity (group) + AE (group)	Intensive: 0- 12w; maintenance: 13-24w;  intermittent support: 25- 52w	52	TAU (indiv)	23	21	No	Weight	No	No
<b>Kang R et al., 2016</b>  <b>(China)</b>	118	126	46.4 (11.9)	45.4 (12.3)	53	63	SCZ (100)	20.6	BT: Social skill Training (45 min) + MBE: Tai- chi (45 min) (group)	120 min x 2/4w	52	TAU (indiv)	0	0	No	No	PANSS	WHOQOL-BREF
<b>Jean-Baptiste M. et al., 2017</b>  <b>(USA)</b>	9	9	52.4	40.7	2	7	SCZ (55.6) + SAD (44.4)	NS	BT (indiv) + AE (group) + PsychEd: diet and physical activity (group)	45-60 min x 1/w	16	WL (indiv)	1	3	Yes*  (24)	Weight	No	No
<b>Inpatients</b>																		
<b>Sailer P. et al., 2015</b>  <b>(Germany &amp; Switzerland)</b>	19: 7 + 12	17: 4+1 3	30.9 (11.4)		12	13	FEP (23.4) + SZC (42.5) + DD (2.1) + ATP (10.6) + SAD (21.4)	NS	Moderate/ vigorous AE (group): jogging	30 min x 2/w	4	TAU + informative test about physical activity (indiv)	4	3	No	No	PANSS; BDI; attention	IPAQ

## Introducción

Study (Country)	N (start)		Age, y (SD)		Gender (men)		Diagnosis (%)	Lenght of illness (y)	EG intervention (mode)	Freq EG	Time; ws	CG intervention (mode)	Drop- outs		F-Up; ws	Antropometric and metabolic outcomes	Psychopathology and clinical outcomes	Functional and quality of life outcomes
	EG	CG	EG	CG	EG	CG							EG	CG				
<b>Visceglia E. &amp; Lewis S. 2011</b>  (USA)	10	8	37.4 (13.7)	48.1 (11.2)	6	6	SCZ (100)	NS	MBE: Yoga (group)	45 min x 2/w	8	WL (indiv)	NS	NS	No	No	PANSS	WHOQOL-BREF
<b>Kaltsatou A. et al., 2015</b>  (Greece)	16	15	59.5 (19.6)	60.4 (8.6)	14	11	SCZ (100)	34.4	Moderate/ vigorous AE (group): dancing	60 min x 3/w	32	TAU (indiv)	0	0	No	BMI	PANSS	Q-LES-Q; 6MWT; sit-to- stand test; BBS; lower limbs strength testing; hand grip strength; GAF
<b>Loh S. et al., 2015</b>  (Malaysia)	52	52	21.6 (10.2)		35	39	SCZ (100)	NS	Light AE (group): walking	3/w:  0-4w: 30 min;  5-8w: 40 min;  9-12w: 50 min	12	TAU (indiv)	4	0	No	No	PANSS	PSP; SF-36
<b>Paikkatt B et al., 2015</b>  (India)	15	15	20-50		15	15	SCZ (100)	NS	MBE: Yoga (group)	90 min x 7/w	4	TAU (indiv)	NS	NS	No	No	PANSS	No
<b>Ho R. et al., 2016</b>  (Hong Kong)	51	49	52.4 (9.6)	54.7 (8.0)	31	24	SCZ (100)	29.9	MBE: Tai-chi (group)	Class of 60 min /w + 45 min twice- weekly sessions in- between under guidance of mental health	12	WL (indiv)	0	1	Yes	No	PANSS; PSS; WAIS Digit Span; NES	IADL; Barthel's ADL

## Introducción

Study (Country)	N (start)		Age, y (SD)		Gender (men)		Diagnosis (%)	Lenght of illness (y)	EG intervention (mode)	Freq EG	Time; ws	CG intervention (mode)	Drop- outs		F-Up; ws	Antropometric and metabolic outcomes	Psychopathology and clinical outcomes	Functional and quality of life outcomes
	EG	CG	EG	CG	EG	CG							EG	CG				
	professional																	
	51		55.0 (7.4)		25		SCZ (100)		Moderate / vigorous AE: stepping + walking (group)	Class of 60 min /w + 45 min twice- weekly sessions in- between under guidance of mental health professional	12		1		Yes			
	51	48	-	-	-	-	SCZ		-	-	-	-	1	2	12	No	PANSS; PSS; WAIS Digit Span; NES	IADL; Barthel's ADL
	50		-	-	-	-	SCZ		-	-	-	-	1		12			
	40	40	40 (9.5)	41.8 (9.4)	23	19	SCZ (100)	11.83	Moderate/ vigorous AE (group): fast walk or jogging	45 min x 4/w	12	TAU (indiv)	0	0	No	No	PANSS	VO <sub>2</sub> peak
	28	28	55.5 (11.4)	55.0 (15.8)	18	18	SCZ +	26.2	MBE: Yoga (group)	20 min x 2/w	12	TAU (indiv)	2	3	Yes*	No	PANSS	EQ5D; GAF

## Introducción

Study (Country)	N (start)		Age, y (SD)		Gender (men)		Diagnosis (%)	Lenght of illness (y)	EG intervention (mode)	Freq EG	Time; ws	CG intervention (mode)	Drop- outs		F-Up; ws	Antropometric and metabolic outcomes	Psychopathology and clinical outcomes	Functional and quality of life outcomes
	EG	CG	EG	CG	EG	CG							EG	CG				
(Japan)																		
<b>Caponnetto P. et al., 2019</b>  (Italy)	15	15	36.9 (9.1)	37.2 (9.5)	8	7	SCZ (100)	NS	MBE: Yoga (group)	90 min x 1/w	12	TAU (indiv)		NS	No	No	PANSS: PSS	EQ5D; Mini-ICF-APP (Adaptive functioning)
<b>Cordes J. et al., 2014</b> (Germany)	36	38	38.2 (11.2)	35.8 (10.9)	15	27	SCZ + SAD	NS	BT + PsychEd: diet and physical activity (group)	90 min x 1/2w	24	TAU	23	20	Yes	Weight; BMI; WC; SBP; DBP; GLC; TG; CL	PANSS; CGI	No
	13	18	44.1 (7.5)	40.7 (11.7)	4	11	SCZ + SAD		-	-	-	-	2	4	24	Weight; BMI; WC; SBP; DBP; GLC; TG; CL	PANSS; CGI	No
<b>Wu M. et al., 2007</b>  (Taiwan)	28	25	42.2 (7.5)	39.0 (6.7)	11	11	SCZ (100)	NS	PsychEd: diet (indiv) + AE (group)	60 min x 3/w	24	TAU (indiv)	0	3	No	Weight; BMI; GLC; TG; CL	No	No
<b>Methapatara W. &amp; Srisurapanont M. 2011</b>  (Thailand)	32	32	43.2 (9.3)	37.6 (10.8)	23	18	SCZ (100)	13.1	MI (indiv)+ PsychEd: diet (group) + AE (group/indiv)	NS	12	TAU + printed information (indiv.)	4	1	No	Weight; BMI; WC	No	No
<b>Oertel-Knöchel V. et al., 2014</b>  (Germany)	8	10	44.6 (13.8)	38.3 (4.5)	3	5	SCZ (56.9) +	10.3	AE+ CT (group)	75 min x 3/w	4	WL (indiv)	NS	NS	No	No	TMT-A; BACS- symbol coding and animal naming; Category fluency; WMS-III SS; LNS; HVLT-R;	SF-12 (PCS)

## Introducción

Study (Country)	N (start)		Age, y (SD)		Gender (men)		Diagnosis (%)	Lenght of illness (y)	EG intervention (mode)	Freq EG	Time; ws	CG intervention (mode)	Drop- outs	F-Up; ws	Antropometric and metabolic outcomes	Psychopathology and clinical outcomes	Functional and quality of life outcomes
	EG	CG	EG	CG	EG	CG							EG	CG			
	11		34.9 (9.3)		4				Relaxation + CT (group)	30 min x 3/w	4		NS			BVMT-R; STAI; RHS; PANSS	

Table. Characteristics of included studies

1RMT: One Repetition Maximum test; 6MWT: 6-Minutes Walking Test; 30-mST: 30 meter Sprint Test; ADL: Barthel's Activities of Daily Living; AE: Aerobic exercise; AnE: Anaerobic exercise; ATP: Acute and transient psychosis; BACS: Brief Assessment of Cognition; BARS: Brief Adherence Rating Scale; BBS: Berg-Balance Scale Score; BDI: Beck Depression Inventory; BIPQ: Brief Illness Perception Questionnaire; BMI: Body Mass Index; BNSS: Brief Negative Symptom Scale; BP: Blood Pressure; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; BSI: Brief Symptom Inventory; BT: Behavior Therapy; BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised; CAN: The Camberwell Assessment of Need; CBT: Cognitive-behavioral therapy; CDS: Calgary Depression Scale; CNB: Computerized Neurocognitive Battery; CRS: Compliance Rating Scale; EG: Experimental group; CG: Control group; CGI: Clinical Global Impression; CL: cholesterol (total); CVR: Cardiocascular Risk; CT: Cognitive Training; DBP: Diastolic Blood Pressure; DD: Delusional disorder; DM-2: Diabetes Mellitus type 2; EG: Experimental group; EQ5D: European Quality of Life 5 Dimensions; F-up: Follow-up; FACT-Sz: Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia; FEF: Forzed Expiratory Flow; FEP: First Episode of Psychosis; Freq: Frequency; GAF: Global Assessment of Functioning; GLC: Glucose; HDL: High-density lipoprotein; indiv: individual; HKLLT: Hong-Kong List Learning Test; HR: Heart rate; HVLT-R: Hopkins Verbal Learning Test-Revised; IADL: Lawton's Instrumental Activities of Daily Living; ILSS: Independent Living Skills Survey; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire; K-PASE: Physical Activity Scale; LDL: Low-density lipoprotein; LNS: Letter-Number-Span; MADRS: The Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; min: minutes; MANSA: Manchester Short Assessment of Quality of Life; MBE: Mind-Body Exercise; MCCB: MATRICS Consensus Cognitive Battery; MCS-12: mental component summary; MHI: Mental Health Inventory; MI: Motivational Interview; NES: Neurological Evaluation Scale; NIDDM: noninsulin-dependent diabetes mellitus; NS: No Specified; OEES: Outcome expectations for exercise; OT: Occupational Therapy; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PCS: physical component summary; PsychEd: psychoeducation; PHQ: Patient Health Questionnaire; PSP: Personal and Social Performance Scale; PSS: Perceived Stress Scale; Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; RER: Respiratory Exchange Ratio; RHS: Revised Hallucination Scale; RSES: Rosenberg Self-esteem Scale; SAD: Schizoaffective disorder; SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms; SBP: Systolic Blood Pressure; SCZ: Schizophrenia; SCZPH: Schizophreniform; SD: Standard Deviation; SEE: Exercise self-efficacy; SF-12: Short Form 12-item Physical and Mental Survey; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOFS: Social and Occupational Functioning Scale; SSD: Schizophrenia Spectrum Disorders; SDS: Sheehan Disability Scale; STB: Slalom test running with ball; STAI: State- Trait-Anxiety-Inventory; t: duration; TAC: Time and attention control; TAU: Treatment as usual; TG: triglycerides; TMT: Trail Making Test; TRAI: Trait Anxiety Inventory; TREND: Recognition of emotions in neuropsychiatric disorders; VCO<sub>2</sub>: peak rate of carbon dioxide production; VE: Peak minute ventilation; VO<sub>2</sub> peak: peak rate of oxygen uptake; w: week; W peak: Peak power output; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale; WC: Waist Circumference;

WHODAS: World Health Organization Disability Schedule; WHOQOL-BREF: World Health Organization's Quality of Life shorter version; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; WL: Waiting List; WMS-III SS: Wechsler Memory Scale Spatial Span; Y: years; YPAS: The Yale Physical Activity Scale.

Shaded rows mean follow-up studies.

\*Ineligible design for the purpose of the follow-up synthesis.

^Sample contains outpatient and stable long-term inpatients

†A Major Depressive Disorder sample was not included in the synthesis

Tabla 1. Resumen de los RCT sobre intervenciones no farmacológicas en parámetros bioquímicos, metabólicos, clínicos, cognitivos y de calidad de vida y funcionalidad en pacientes con psicosis no afectiva.

De: Fernández-Abascal B et al. (2020), In- and outpatient lifestyle interventions on diet and exercise and their effect on physical and psychological health: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials in patients with schizophrenia spectrum disorders and first episode of psychosis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. Jan 24; 125:535-568.





### **3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS**



### 3.1 Fundamento

La salud mental y las enfermedades cardiovasculares constituyen dos de los mayores desafíos en el ámbito de la medicina, con el objetivo de alcanzar el mayor nivel de bienestar en los países desarrollados. Las personas con enfermedades mentales graves habitualmente reciben menos atención médica para sus problemas físicos que la población general. Además, un retraso en el diagnóstico de determinadas patologías puede hacer que las intervenciones sean menos efectivas o incluso imposibles. Sin embargo, parece preciso llevar a cabo un mayor control en la salud física, de manera cercana y regular, en los pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia (SSD) y otras psicosis, debido a los elevados riesgos asociados a su estilo de vida y al tratamiento antipsicótico.

Las personas con SSD y síndrome metabólico (SMet) concomitante parecen tener una peor calidad de vida, hábitos y funcionamiento global, así como una psicopatología más severa que los pacientes sin SMet. Promover un abordaje conjunto de la salud física y de la mental es vital para mejorar la atención de las personas con enfermedades mentales graves. En pacientes con esquizofrenia, los tratamientos no deben limitarse a la farmacoterapia; en muchos países se están fomentando las intervenciones no farmacológicas hasta el punto de considerarse un componente complementario del tratamiento de su trastorno. Las intervenciones no farmacológicas enfocadas a cambios en los hábitos de vida también son eficaces para prevenir algunos de los efectos secundarios de los medicamentos antipsicóticos como la ganancia ponderal asociada, y para mejorar la funcionalidad, la calidad de vida y la actividad física de estos pacientes. Una educación en nutrición y una mejor condición cardiorrespiratoria pueden conducir a una mayor capacidad cognitiva y a una menor probabilidad de desarrollar psicopatología a través de posibles mecanismos epigenéticos.

Por lo tanto, los programas de salud mental que incorporen una evaluación de la salud física en pacientes con SSD, con o sin SMet previo, podrían mejorar su calidad de vida y prevenir o revertir determinados factores de riesgo cardiovascular. Por consiguiente, aunque la prevención primaria y temprana es un pilar fundamental, los cambios en el

estilo de vida deben fomentarse en cualquier momento y estadio de la enfermedad física y mental, y no sólo ante un primer episodio de psicosis.

Según investigaciones recientes, las modificaciones en el estilo de vida, así como la educación nutricional parecen más eficaces si a la vez se fomenta la participación regular en actividades de ejercicio físico de intensidad moderada o vigorosa, aunque el promover una reducción del comportamiento sedentario mediante el aumento de la actividad física diaria con intensidad ligera también podría reducir la obesidad central y el riesgo metabólico general.

Por todo ello, parece sensato pensar que la actividad física a través de ejercicios sistemáticos y dosificados teniendo en cuenta las preferencias individuales, junto a una psicoeducación sobre una nutrición adecuada, representan herramientas de incuestionable valor para la prevención y el tratamiento de la obesidad, el sobrepeso o las enfermedades asociadas, como el SMet, así como para la mejora de los síntomas clínicos y cognitivos, y de la funcionalidad, la calidad de vida y la actividad física en pacientes con SSD. Por lo tanto, la aplicación práctica de este tipo de intervenciones combinadas de ejercicio físico y psicoeducación dirigidas a pacientes con SSD y SMet podría mejorar su salud física y mental a corto plazo y mantener la mejoría en el tiempo.

A pesar de existir una cierta ventaja en algunos estudios publicados en los pacientes ingresados con respecto a los ambulatorios, la implementación ambulatoria es más eficiente en relación coste-beneficio, pudiendo alcanzar una mayor duración del efecto. Además, es posible que la supuesta mayor ventaja en los pacientes ingresados no sea por el ingreso en sí mismo sino por una mayor adherencia terapéutica, por lo que podrían obtenerse beneficios similares con un programa de ejercicio y psicoeducación estructurado que fomentase dicha adherencia. Además, aunque los estudios individuales previos parecen obtener mejores datos en primeros episodios de la enfermedad, esto podría ser extensible a otros estadios más crónicos de la enfermedad.

### **3.2 Hipótesis**

Una intervención no farmacológica orientada a fomentar la actividad física mediante la implementación de un programa de ejercicio físico estructurado, combinado con una psicoeducación en la alimentación y hábitos de vida en pacientes con trastorno del

espectro de la esquizofrenia con síndrome metabólico, puede mejorar parámetros antropométricos y bioquímicos relacionados con el síndrome metabólico, así como síntomas clínicos y cognitivos de la enfermedad mental. De la misma manera, esta intervención no farmacológica combinada puede resultar beneficiosa para la funcionalidad, la calidad de vida y la actividad física de estos pacientes. Estos beneficios pueden mantenerse a largo plazo durante el seguimiento posterior a la intervención.



## **4. OBJETIVOS**





En base al marco teórico actual y a la hipótesis planteada en este estudio, se presentan los objetivos de este trabajo de investigación.

#### **4.1 Objetivo general**

Evaluar la efectividad de la aplicación de una intervención de ejercicio físico junto con psicoeducación higiénico-dietética, de manera estructurada, sobre parámetros relacionados con el síndrome metabólico y síntomas clínicos y cognitivos, la funcionalidad, la calidad de vida y la actividad física en pacientes con trastorno del espectro de la esquizofrenia (SSD) con criterios de síndrome metabólico (SMet), en tratamiento con antipsicóticos, en comparación con otro grupo de pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia y síndrome metabólico en tratamiento con antipsicóticos que continuó su seguimiento habitual.

#### **4.2 Objetivos específicos**

**4.2.1.** Evaluar si los pacientes con SSD y SMet concomitante sometidos a una intervención de ejercicio físico y psicoeducación para la salud, de manera estructurada, presentan diferencias antropométricas (peso, IMC y perímetro abdominal) antes y después de la intervención en comparación con el grupo de pacientes que continuó sólo su tratamiento habitual.

**4.2.2.** Analizar si los pacientes con SSD y SMet sometidos a la intervención experimental de ejercicio físico y psicoeducación presentan diferencias en parámetros metabólicos y bioquímicos (glucosa, triglicéridos, HDL colesterol, LDL colesterol y TA) antes y después de la intervención, en comparación con el grupo de pacientes que continuó sólo con su tratamiento habitual.

**4.3.3.** Explorar si existe una disminución del porcentaje de pacientes con criterios de SMet en aquellos pacientes con SSD y SMet sometidos a la intervención de ejercicio físico y psicoeducación en comparación con el grupo de pacientes que continuó con su tratamiento habitual.

**4.3.4.** Evaluar si se produce un cambio en las variables clínicas (síntomatología positiva y negativa de la psicosis, impresión clínica global, autoestima y estima corporal) recogidas antes y después de la intervención no farmacológica combinada en el grupo de pacientes con SSD y SMet, en comparación con los valores obtenidos en el grupo de pacientes que sólo continuó con su tratamiento habitual.

**4.3.5.** Determinar si los pacientes con SSD y SMet del grupo de intervención física y psicoeducativa combinada presentan variaciones en puntuaciones de variables cognitivas antes y después de la intervención (funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, y atención) en comparación con los pacientes del grupo que continuaron con su tratamiento habitual.

**4.3.6.** Explorar si existen diferencias en la funcionalidad y motivación para el ejercicio físico antes y después de la intervención combinada de ejercicio y psicoeducación en pacientes con SSD y SMet en comparación con los pacientes que continuaron con su tratamiento habitual.

**4.3.7.** Analizar si existen diferencias en la calidad de vida antes y después de la intervención de ejercicio y psicoeducación combinada en pacientes con SSD y SMet del grupo experimental comparados con los pacientes del grupo que continuó con su tratamiento habitual.

**4.3.8.** Estudiar si los pacientes con SSD y SMet presentan diferencias en la actividad física y en la adherencia a la dieta mediterránea antes y después de la intervención de ejercicio físico y psicoeducación combinada con respecto a los pacientes que no se sometieron a la intervención.

**4.3.9.** Explorar el número, momento y causas de abandono del programa y la adherencia al mismo en el grupo de pacientes con SSD y SMet sometidos a la intervención no farmacológica combinada de ejercicio y psicoeducación, en comparación con los del grupo que continuó con su tratamiento habitual.

**4.3.10.** Estudiar si existe un mantenimiento o cambio en el efecto obtenido a los 24 meses de la intervención combinada de ejercicio físico y psicoeducación en pacientes con SSD y SMet sobre las variables antropométricas, bioquímicas, clínicas, cognitivas, de funcionalidad, calidad de vida y actividad física, con respecto a los pacientes que continuaron con su tratamiento habitual.

## **5. MÉTODO**



## 5.1 Diseño

Se trata de un estudio prospectivo, con una primera parte intervencionista, de tipo comparativo aleatorizado. Los pacientes incluidos en el estudio se asignaron aleatoriamente al grupo de tratamiento experimental o al grupo control. Todos los pacientes siguieron un tratamiento ambulatorio con antipsicóticos (APS) en el servicio de psiquiatría del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), en Santander. La duración de la intervención fue de 12 semanas con un seguimiento naturalístico de 24 meses después de la misma. Los puntos de medida de las variables de interés fueron: basal (T1), final de la intervención de 12 semanas (T2), y final del seguimiento naturalístico de 24 meses (T3).

## 5.2 Ámbito del estudio

Población de pacientes diagnosticados de algún trastorno del espectro de la esquizofrenia (SSD) atendidos en la unidad de salud mental López-Albo del servicio de Psiquiatría del HUMV. Todos los pacientes cumplían criterios de síndrome metabólico (SMet).

## 5.3 Descripción de la muestra

El estudio fue registrado en el Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria (CEIC) en mayo de 2016 (**Anexo A**).

Durante un período de 8 semanas se procedió a la obtención de la muestra entre la población atendida asistencialmente a nivel ambulatorio en la unidad de salud mental López-Albo del servicio de Psiquiatría del HUMV. También se acudió a la Asociación Cántabra Pro-Salud Mental (ASCASAM) y al Centro de Rehabilitación de Padre Menni, solicitando su colaboración, con el objetivo de que publicitasen nuestra intervención entre sus usuarios. A pesar del interés de algunos de ellos la muestra no aumentó significativamente por esta vía.

A los pacientes interesados se les explicó de manera verbal, la posibilidad de participar en el estudio y en qué consistía el mismo. En una entrevista de selección (T0) firmaron el consentimiento informado (**Anexo B**) y se valoró su adecuación a la intervención y si cumplían los criterios de inclusión. Estos pacientes fueron aleatorizados según unas secuencias de letras generadas al azar, en las que había paridad entre casos (letra A) y controles (letra B). Los individuos fueron codificados y repartidos en dos grupos. En el grupo experimental se incluyeron los individuos asignados a la letra A y se trataba de aquellos que iban a realizar la intervención de actividad física y psicoeducación; mientras que en el grupo control se incluyeron los individuos asignados a la letra B y sobre estos no se efectuó la intervención experimental y continuaron con su tratamiento psiquiátrico habitual.

#### Criterios de inclusión

- Edad 18-60 años.
- Pacientes con criterios diagnósticos de síndrome metabólico. La definición adaptada de la NCEP-ATP-III (Grundy et al., 2004) consiste en cumplir al menos 3 de las siguientes alteraciones:
  1. Obesidad abdominal (circunferencia de la cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres)
  2. Hipertrigliceridemia (triglicéridos séricos  $\geq$  150 mg/dl [1,69 mmol/l])
  3. Concentración baja de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL colesterol < 40 mg/dl [1,04 mmol/l] en varones y < 50 mg/dl [1,29 mmol/l] en mujeres)
  4. Tensión arterial (TA) elevada ( $\geq$  130 mmHg de TA sistólica y  $\geq$  85 mmHg de TA diastólica) o estar en tratamiento con antihipertensivos.
  5. Glucosa sérica en ayunas elevada ( $\geq$  100 mg/dl) o estar en tratamiento con antidiabéticos
- Diagnóstico de esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo y trastorno psicótico no especificado según en DSM-5.
- Puntuación en CGI-S <5

- Paciente capaz de comprender la información necesaria para llevar a cabo las recomendaciones del estudio, y que tenga la capacidad para comunicarse y dar su consentimiento por escrito.

#### Criterios de exclusión

- Paciente con criterios del DSM-5 para trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos, a excepción del trastorno relacionado con el tabaco.
- Paciente con criterios del DSM-5 de trastornos psicóticos inducidos por sustancias/medicamentos y los trastornos psicóticos debidos a otra afección médica.
- Paciente que sufre descompensación psicótica de su enfermedad de base.
- Paciente con discapacidad intelectual.
- Paciente con antecedentes de enfermedad neurológica o daño cerebral.
- Paciente con criterios según el DSM-5 de trastornos afectivos (trastorno bipolar y trastornos relacionados, y trastornos depresivos) y/o trastornos de la conducta alimentaria.
- Paciente con riesgo de suicidio.
- Mujer que está embarazada.

## **5.4 Grupo experimental y grupo control**

### Grupo experimental

**Intervención de ejercicio físico:** Un licenciado en Educación Física y Psicopedagogía perteneciente a la Universidad de Cantabria dirigió una intervención trisemanal de ejercicio físico de 120 minutos diarios durante 12 semanas.

En cada sesión se realizó un registro de asistencia, y se comenzaba con consejos nutricionales y de vida saludable y resolución de dudas y preguntas durante los primeros 15 minutos, seguidos de calentamiento y estiramientos guiados con gomas elásticas de *fitness*, así como de una explicación sobre la ruta que se iba a realizar y para organizar

al grupo (15 minutos). La parte central de la intervención se basó en ejercicio aeróbico (caminata) en formato grupal, durante aproximadamente 70 minutos; se han aprovechado para las caminatas los parques públicos dotados de mobiliario para el ejercicio físico (máquinas y aparatos de libre uso para la actividad física de los ciudadanos) para hacer uso de ellos y realizar diferentes ejercicios (elíptica, manivela de brazos, cuádriceps, bíceps y tríceps, etc.). Con esto, se pretendía que los participantes conociesen las posibilidades cercanas y reales de práctica motriz que les ofrece su entorno. Para fomentar la motivación se intentó que las rutas fuesen lo menos repetitivas posible, aunque circunstancias contextuales hicieron que no siempre fuese posible (condiciones meteorológicas -que hacen que algunas calles estén más resguardadas del viento y lluvia-, aspectos organizativos del grupo, etc.). Además, debe tenerse en cuenta que Santander es una ciudad cuya orografía tiene desniveles considerables que pueden aprovecharse para subir y bajar escaleras y cuestas de forma acorde a las aptitudes físicas de los pacientes. La parte final estuvo destinada a ejercicios de relajación y estiramiento usando audios basados en el método de relajación progresiva de Jacobson (Jacobson, 1938) así como en el entrenamiento autógeno de Schultz (Schultz, 1969), y también se evaluó el desarrollo de la sesión (15 minutos). Para concluir, en los 5 minutos finales, se animaba a los pacientes a mantener los hábitos de vida saludables hasta la próxima sesión. Si las condiciones climáticas no eran adecuadas, la intervención se realizaba en un polideportivo cerrado (Polideportivo de la Universidad de Cantabria).

Cuando los pacientes no asistían a alguna sesión, se les recordaba telefónicamente la siguiente.

Esta intervención tuvo una intensidad de trabajo de moderada a vigorosa, a través de ejercicios que aumentaban el porcentaje de frecuencia cardíaca máxima, en intervalos que iban desde el 40-50% en las dos primeras semanas al 50-75% en el resto de las semanas. Esta distribución variaba en función de la capacidad individual de los participantes.

- a) **Psicoeducación para la salud:** Hacia la mitad de las 12 semanas, el mismo entrenador que realizó la intervención de ejercicio físico, impartió una intervención grupal de psicoeducación de 90 minutos en los que se dedicaron 60 minutos a tratar sobre hábitos alimentarios y medidas higiénico-dietéticas destinadas al cuidado de la salud física en una sala del Polideportivo de la Universidad de Cantabria. Se abordaron los siguientes



temas: 1. Alimentos que se deben comer, cómo y cuándo, y conocer la pirámide alimentaria; 2. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población, y mitos sobre pérdida de peso; 3. Hábitos de vida saludable: compra, cocina y preparación de alimentos, ejercicio físico y actividades al aire libre; 4. Pautas para el control de la ansiedad y la impulsividad. Durante esta sesión también se resolvieron posibles dudas de los pacientes en otros 30 minutos.

Los pacientes del grupo activo continuaron su seguimiento en consultas de salud mental y su tratamiento farmacológico habitual según su psiquiatra de referencia. Se les entregó una pulsera inteligente que llevaron durante la semana previa al inicio de la intervención, durante las 12 semanas de intervención y el mes posterior a la misma.

#### Grupo control

Los pacientes del grupo control continuaron con su tratamiento psicofarmacológico habitual y sus consultas de seguimiento especializado. Este grupo no recibió la intervención activa de ejercicio físico y psicoeducación, aunque podían recibir consejos no estructurados sobre hábitos de vida saludable. A estos pacientes también se les entregó la pulsera inteligente que llevaron en la semana previa al estudio, durante las 12 semanas en los que el grupo activo realizaba la intervención y el mes posterior a la misma.

### **5.5. Instrumentos y materiales**

La evaluación clínica y la aplicación de todas las escalas fueron realizadas por la misma psiquiatra, ciega a la aleatorización, que había sido previamente entrenada en la utilización de los instrumentos de evaluación. Se llevó a cabo en los tres puntos de evaluación: primer contacto de los pacientes con el programa (T1), final de las 12 semanas (T2) y a los 24 meses de seguimiento (T3).

### 5.5.1. INSTRUMENTOS DE CRIBADO

#### *A. Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (Mini International Neuropsychiatric Interview, MINI)*

Se empleó para verificar que los pacientes cumplieran los criterios de inclusión en el estudio. Para este estudio se empleó la versión española (Ferrando et al., 2000) de la entrevista MINI original (Sheehan et al., 1998).

Descripción: Es una entrevista diagnóstica estructurada, de duración breve, que explora los principales trastornos psiquiátricos del eje I del DSM. Está dividida en módulos identificados por letras, y cada uno corresponde a una categoría diagnóstica, con una o varias preguntas “filtro” correspondientes a los principales criterios diagnósticos de cada trastorno.

Corrección e interpretación: Al final de cada módulo, una o varias casillas diagnósticas permiten al clínico indicar si se cumplen o no los criterios diagnósticos.

#### *B. Cuestionario de aptitud para la actividad física (Physical Activity Readiness Questionnaire, PAR-Q & YOU)*

Descripción: Está formado por 7 sencillas preguntas sobre la salud de la persona que quiere comenzar un programa de actividad física. Desarrollado originariamente por la Sociedad Canadiense de Fisiología del Ejercicio, el PAR-Q & YOU es utilizado para valorar de una forma rápida y sencilla la existencia de riesgos para la salud antes de iniciar un programa de actividad física (Pearson and Grace, 2013) (**Anexo 1**)

Corrección e interpretación: Si se responde afirmativamente a una o más preguntas, se ha de consultar a un médico antes de iniciar cualquier tipo de actividad física; mientras que, en caso contrario, no es necesario la consulta médica previa a la actividad.

### 5.5.2. CUESTIONARIO AD HOC PARA DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS

Los datos incluidos en este instrumento de evaluación sociodemográfica y clínica fueron:

A) Variables sociodemográficas: sexo, edad, estado civil, hijos, nivel de educación, situación laboral, y reconocimiento de minusvalía.

B) Variables clínicas somáticas: antecedentes personales cardiovasculares. Asimismo, también se recoge si toman tratamiento antihipertensivo, antidiabético, y/o hipolipemiantes.

C) Variables clínicas psiquiátricas: años de duración del trastorno, diagnóstico, tratamiento farmacológico principal (antipsicótico), antecedentes familiares psiquiátricos, consumo de tóxicos.

### 5.5.3. INSTRUMENTOS DEL MÓDULO FÍSICO, MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS Y PARÁMETROS METABÓLICOS Y BIOQUÍMICOS

#### *A. Podómetro: Xiaomi mi band®*

Pulsera inteligente, resistente al agua, que es capaz de monitorizar los niveles de actividad física. Monitoriza los pasos tanto caminando como corriendo, la distancia recorrida, las calorías quemadas y en modo gráfico, muestra cómo se han desarrollado los ejercicios en períodos de tiempo (nº de pasos/24 horas). La aplicación *mi band* de *Xiaomi*® nos permite sincronizar de forma inalámbrica y automática las estadísticas con los principales *smartphones* y ordenadores; para ello se requiere un terminal de cualquier marca con *Bluetooth* y *Android* 4.4 o superior, o *IOS*. Los pacientes de ambos grupos llevaron la pulsera inteligente durante la semana previa al inicio de la intervención (a modo de familiarizarse con la misma), durante las 12 semanas de la misma, y durante las cuatro primeras semanas del seguimiento post-intervención.

#### *B. Esfigmomanómetro, cinta métrica y báscula*

Para recogida de valores de tensión arterial, peso, talla y perímetro abdominal.

#### *C. Laboratorio de análisis clínicos*

Se llevaron a cabo los métodos analíticos estándar para la medición de las variables bioquímicas (glucosa, triglicéridos, HDL colesterol, y LDL colesterol). Las muestras de sangre se recogieron en tubos de 6 ml K3EDTA *tubes*, 5ml *serum tubes* and 4ml *lithium*

*heparin tubes (Interpath Services Pty Ltd, Heidelberg West, VIC, Australia).*

*D. Índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad (Age-adjusted Charlson Comorbidity Index, ACCI)*

Descripción: Es un sistema de evaluación de la esperanza de vida al cabo de diez años, en dependencia de la edad en que se evalúa y de las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 ítems que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Inicialmente adaptado para evaluar la supervivencia al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para supervivencia a los 10 años (Charlson et al., 1987) (**Anexo 2**)

Corrección e interpretación: Su puntuación se puede calcular de forma automática en algunas páginas web (<http://www.samiuc.es/indice-de-comorbilidad-de-charlson-cci/>). La predicción de mortalidad ha de corregirse con el factor “edad”, añadiendo un punto por cada década a partir de los 50 años.

#### 5.5.4. INSTRUMENTOS DEL MÓDULO PSICOPATOLÓGICO

*A. Escala de Síndromes Positivos y Negativos (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)*

Descripción: Es una prueba basada en la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), ampliada con la evaluación de los síntomas negativos, escogiéndose aquellos que distinguían adecuadamente la diferencia “positivo-negativo” (Kay et al., 1988). Se centra en lo experimentado durante la semana previa a la entrevista. Se considera un test útil para valorar la severidad de síntomas y la monitorización de respuesta al tratamiento.

Se trata de una prueba heteroaplicada formada por 30 ítems que evalúan el síndrome esquizofrénico desde una perspectiva dimensional, que evalúa la gravedad a través de una puntuación del síndrome positivo, del negativo y de la psicopatología general del trastorno esquizofrénico.

Para este estudio, se suministró la Versión española de Peralta y Cuesta (Peralta Martín and Cuesta Zorita, 1994) (**Anexo 3**).

Cada ítem se puntúa según una escala de Likert de 7 grados de intensidad o gravedad (1-ausencia del síntoma; 7-presencia de una gravedad extrema). Estos ítems conforman 4 subescalas entre las que se incluyen una escala positiva (PANSS-P) con 7 ítems que evalúan los síntomas sobreañadidos a un estado mental normal (delirios, desorganización conductual, conducta alucinatoria, excitación, grandiosidad, suspicacia/perjuicio y hostilidad); y una escala negativa (PANSS-N) constituida por 7 ítems que evalúan los déficits respecto a un estado mental normal (relacionada con embotamiento afectivo, retracción emocional, pobre relación, retracción social/apatía pasiva, dificultad pensamiento abstracto, falta de espontaneidad y fluidez de la conversación y pensamiento estereotipado).

Corrección e interpretación: Proporciona unas puntuaciones dimensionales obtenidas de la suma de las puntuaciones de cada ítem, oscilando entre 7 y 49 para las escalas positiva y negativa.

#### *B. Escala de Impresión Clínica Global (Clinical Global Impression, CGI)*

Descripción: Se trata de una escala descriptiva que proporciona información cualitativa sobre la gravedad del cuadro y sobre el cambio experimentado por el paciente con respecto al estado basal. Formada por dos subescalas que evalúan respectivamente la gravedad de los síntomas (*severity*) (CGI-S) y el cambio experimentado por el paciente con respecto al estado basal debido a la intervención terapéutica (*improvement*) (CGI-I). En la versión heteroaplicada el clínico, basándose en su experiencia clínica, puntúa la gravedad o la mejoría del paciente (Guy, 1976) (**Anexo 4**).

Corrección e interpretación: En ambas subescalas se utiliza una escala de *Likert* de 0 a 7. En la escala de gravedad los valores son 0 (no evaluado), 1 (normal, no enfermo), 2 (dudosamente enfermo), 3 (levemente enfermo), 4 (moderadamente enfermo), 5 (marcadamente enfermo), 6 (gravemente enfermo) y 7 (entre los pacientes más extremadamente enfermos). En la escala de cambio los valores son 0 (no evaluado), 1 (mucho mejor), 2 (moderadamente mejor), 3 (levemente mejor), 4 (sin cambios), 5 (levemente peor), 6 (moderadamente peor) y 7 (mucho peor).

*C. Escala de Autoestima de Rosenberg (Rosenberg Self-Esteem Scale, RSES)*

Descripción: Cuestionario que explora la autoestima personal, entendida como los sentimientos globales de autovaloración y autoaceptación (Rosenberg, 1965). Consta de 10 ítems evaluándose mediante una escala Likert de cuatro posibles respuestas: muy de acuerdo (A), de acuerdo (B), en desacuerdo (C) y muy en desacuerdo (D). Los ítems son frases de las que cinco están enunciadas de forma positiva (del ítem 1 al 5) y cinco de forma negativa (del ítem 6 al 10) para controlar la aquiescencia. Es autoaplicada. La escala ha sido traducida y validada al castellano en todas las edades (Atienza, 2000) (**Anexo 5**).

Corrección e interpretación: En los ítems 1 al 5, las respuestas de la A a la D se puntúan de 4 a 1; y en los ítems del 6 al 10, las respuestas de la A a la D se puntúan de 1 a 4, respectivamente. Se suman todos los ítems, oscilando la puntuación total entre 10 y 40. Se establecen tres puntos de corte: de 30 a 40 puntos (autoestima elevada), de 26 a 29 puntos (autoestima media), y 25 o menos puntos (autoestima baja, problemas de autoestima).

*D. Escala de Estima corporal (Body Esteem Scale, BES)*

Descripción: Mide la satisfacción / insatisfacción corporal (Jorquera et al., 2005), es decir, cómo la persona valora su imagen y cómo se ve. La escala original estaba compuesta por 35 ítems (Franzoi and Shields, 1984) pero la validada y adaptada a la población española se compone de 29 ítems (Jorquera et al., 2005). Estos ítems se agrupan en tres factores, diferentes para los varones y para las mujeres. Para las mujeres, los factores relevantes son: atractivo sexual (8 ítems), preocupación por el peso (10 ítems) y condición física (11 ítems). Para los hombres los factores relevantes son: fuerza muscular (6 ítems), apariencia física (12 ítems) y atractivo sexual (13 ítems). Los ítems se evalúan mediante una escala Likert de 5 puntos, siendo 1 “me produce fuertes sentimientos negativos” y 5 “me produce fuertes sentimientos positivos”. Es una escala autoaplicada (**Anexo 6**).

Corrección e interpretación: Se suman todos los ítems para cada factor. Para obtener una puntuación del factor “apariencia” se suman: “preocupación por el peso (mujeres) + apariencia física (hombres)”. Para conseguir la puntuación del factor “peso” se suman

“condición física (mujeres) + fuerza muscular (hombres)”. Para el factor de “atribución” se suman “atractivo sexual (mujeres) + atractivo sexual (hombres). A mayor puntuación, mayor satisfacción con el cuerpo.

#### 5.5.5. INSTRUMENTOS DE MEDIDA DE ACTIVIDAD FÍSICA Y HáBITOS DE VIDA SALUDABLES

##### *A. Cuestionario internacional de actividad física (International Physical Activity Questionnaire, IPAQ).*

Se empleó en su forma corta (Faulkner et al., 2006). La traducción española está disponible en: <http://www.ipaq.ki.se> (**Anexo 7**).

Descripción: Es un instrumento internacional que se puede utilizar para obtener estimaciones comparables de actividad física. Su versión corta -empleada en este estudio- consta de 7 preguntas acerca de la frecuencia (medida en días a la semana), duración (minutos al día) e intensidad de la actividad física (actividad moderada y vigorosa) realizada en los últimos siete días, así como del caminar (actividad ligera) y del tiempo sentado en un día laboral. Es autoaplicada y se emplea en adultos de edades comprendidas entre los 18 y 65 años.

Corrección e interpretación: Según el tipo de actividad física (ligera, moderada y vigorosa) realizada por cada paciente en la semana previa, se sugiere el cálculo de una puntuación IPAQ basada en el equivalente metabólico (MET), ponderando cada tipo de intensidad por su requerimiento de energía MET: (3,3 x duración en minutos de la actividad ligera x número de días/semana) + (4 x duración en minutos de la actividad moderada x número de días/semana) + (8 x duración en minutos de la actividad vigorosa x número de días/semana), y sumándolos para obtener una puntuación total MET (Graig et al., 2003).

La actividad física se clasifica globalmente en función de la puntuación total de MET en tres grupos: a) actividad física vigorosa si  $\geq 3000$  MET; b) actividad física moderada si la puntuación está comprendida entre 600 y 2999 MET; y c) caminata o actividad física ligera si se obtienen  $< 600$  MET.

B. *Cuestionario de actividad física en el tiempo libre de Godin-Shephard (Godin-Shephard Leisure Time Exercise Questionnaire, G-LTEQ)*

Descripción: Es una herramienta simple y eficaz para describir patrones de actividad física y medir el cambio en la actividad física en respuesta a una intervención. Permite la autoevaluación de la actividad física en el tiempo libre. Consta de 3 ítems que buscan información sobre el número de veces que el individuo participa en episodios de actividad física durante el tiempo libre (*Activity Physical Leisure Time*, LPTA) de forma leve, moderada y extenuante durante al menos 15 minutos en una semana típica de la vida del individuo, para lo que se emplean frases descriptivas sobre actividades a modo de ejemplo para cada categoría de intensidad. La puntuación se calcula con el LTPA semanal total, que recibe el nombre de índice de puntuación de ocio (*Leisure Score Index*, LSI) (**Anexo 8**). Es una escala autoaplicada.

Corrección e interpretación: Las frecuencias semanales de actividades vigorosas, moderadas y ligeras, se multiplican por nueve, cinco y tres MET, respectivamente. Su suma establece el total de actividad realizada en el tiempo libre, expresada en MET/semana. Los valores de punto de corte previstos para la puntuación de clasificación se basan en las pautas de salud pública de América del Norte para la actividad física, que se definen de la siguiente manera: personas muy activas si tienen un  $LSI \geq 24$ , moderadamente activas si tienen una puntuación entre 14 y 23, y sedentarias las que obtuvieron una puntuación  $<14$  (Godin, 2011).

C. *Escala de regulación de la conducta en el ejercicio físico (The Behavioral Regulation in Exercise Questionnaire, BREQ-2)*

Descripción: La versión original (Markland and Tobin, 2004) fue adaptada y validada al contexto español (Moreno et al., 2007). Representa un buen instrumento de medida para los diferentes tipos de motivación para la realización de actividad física desde la perspectiva de la teoría de la autodeterminación. Esta escala consta de 17 ítems (18 ítems la original) que miden los estadios del *continuum* de la autodeterminación agrupados en 5 factores: desmotivación (el menor grado de motivación), motivación extrínseca, que incluye, de menor a mayor grado de motivación: la regulación externa, la regulación introyectada y la regulación identificada; y finalmente, la motivación



intrínseca (el mayor grado de motivación autodeterminada). Utiliza una escala tipo Likert de cinco puntos que va de 1 (totalmente en desacuerdo) a 5 (totalmente de acuerdo). Es autoaplicada (**Anexo 9**).

Corrección e interpretación: La teoría de la autodeterminación plantea que las conductas humanas pueden ser más o menos autodeterminadas en función del tipo de motivación que las sustenta. De este modo existen varios niveles de motivación, que serían los siguientes, de menor a mayor motivación (Ryan and Deci, 2000):

- Desmotivación (factor 1): es la suma de los ítems 5, 9, 12 y 19. Cubre el comportamiento no intencional del sujeto. El individuo no tiene ninguna expectativa de realizar ejercicio y se caracteriza por una ausencia de motivación.
- Regulación externa (factor 2): es la suma de los ítems 1, 6, 11 y 16. Se refiere a cuando el sujeto realiza la actividad física como un medio para obtener una recompensa externa (gratificante), o debido a la influencia de factores externos.
- Regulación introyectada (factor 3): está formada por ítems 2, 7 y 13. Se refiere a la forma en que el sujeto realiza la actividad física para no sentirse culpable o incómodo por no haberla realizado.
- Regulación identificada (factor 4): incluye los ítems 3, 8, 14 y 17. Se refiere a que el sujeto piensa que la conducta es valiosa, y considera importante la actividad realizada.
- Regulación intrínseca (factor 5): formada por ítem 4, 10, 15 y 18. Hace referencia al comportamiento que se elige libremente. La recompensa es el comportamiento en sí y es algo agradable, es decir, la realización de actividad física está motivada por el placer de la propia actividad.


	TIPO DE MOTIVACIÓN	
	INTRÍNSECA	REGULACIÓN INTRÍNSECA Realización de la tarea como fin en sí misma. "Hago ejercicio físico porque disfruto cuando lo realizo".
	EXTRÍNSECA	REGULACIÓN IDENTIFICADA Realización de la tarea por los beneficios que le reporta. "Hago ejercicio físico porque para mi es importante hacer ejercicio regularmente".
		REGULACIÓN INTROYECTIVA Realización de la tarea para evitar sentimientos de culpabilidad. "Hago ejercicio físico porque siento que he fallado si no los realizo".
		REGULACIÓN EXTERNA Realización de la tarea para evitar un castigo o como obligación. "Hago ejercicio físico porque mis amigos me dicen que debo hacerlo".
	DESMOTIVACIÓN	No hay ninguna intención de realizar la actividad. "No veo porqué tengo que molestarme en hacer ejercicio físico".

Figura 2. Tipos de regulaciones en la teoría de la Autodeterminación

De: Muyor JM et al. (2009) "Análisis de la motivación autodeterminada en usuarios de centros deportivos". Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Física y el Deporte, vol 9 (33): 67-80 (Muyor et al., 2009).

*D. Cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea (Mediterranean Diet Adherence Screener, MEDAS)*

**Descripción:** Cuestionario autoaplicable, desarrollado en el seno del estudio PREDIMED (Martínez-González et al., 2012) para evaluar de forma rápida y sencilla el cumplimiento de la dieta mediterránea. Se ha considerado un cuestionario válido y eficaz para evaluar la adherencia a la dieta mediterránea, ya que se ha comparado y comprobado su validez y su aplicabilidad frente a otros cuestionarios con mayor número de ítems. El cuestionario incluye 14 preguntas que evalúan la frecuencia y el hábito de consumo de diferentes alimentos, considerados característicos de la dieta mediterránea en España. Las respuestas se categorizan según el nivel de cumplimiento de la dieta mediterránea "SI/NO" de 14 preguntas (**Anexo 10**).

**Corrección e interpretación:** Cada respuesta afirmativa es un punto y cada negativa es cero, y la puntuación final oscila de 0 a 14. Se considera "buena adherencia" si la puntuación es  $\geq 8$  y baja adherencia si es  $< 8$ .

#### 5.5.6. INSTRUMENTOS DEL MÓDULO DE CALIDAD DE VIDA Y FUNCIONALIDAD

##### *A. Cuestionario SF-36 sobre el Estado de Salud (Short-Form, SF-36)*

Descripción: Evalúa el nivel de calidad de vida relacionada con la salud, conceptualmente basado en un modelo bidimensional de salud física y mental (Ware et al., 1993). Consta de 36 ítems que exploran ocho dimensiones del estado de salud durante las 4 semanas previas a la administración. Las ocho dimensiones evaluadas son: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. Las ocho subescalas se agrupan a su vez en dos medidas sumarias: salud física y salud mental. Las subescalas que forman la medida sumaria de “salud física” son función física, rol físico, dolor, salud general y vitalidad. Las subescalas que forman la medida sumaria de “salud mental” son: salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. Es una escala autoaplicada. En nuestro estudio se ha usado la escala adaptada y validada por Alonso y colaboradores (Alonso et al., 1995) (**Anexo 11**).

Corrección e interpretación: Para cada dimensión, los ítems se codificaron, agregaron y transformaron, a través de un *software*, en una escala de puntuación que tenía un recorrido desde 0 (el peor estado de salud) hasta 100 (el mejor estado de salud), como se describe en el manual de puntuación e interpretación de la escala (Ware, J E et al., 1994). Proporciona un perfil de calidad de vida, con puntuaciones en las 8 subescalas, así como dos medidas sumarias: la física y la mental. Existen puntuaciones normalizadas (de referencia) para la población española (Alonso et al., 1998; Ayuso-Mateos et al., 1999).

##### *B. Prueba Breve de Evaluación del Funcionamiento (Functioning Assessment Short Test, FAST)*

Descripción: Instrumento diseñado para evaluar el deterioro funcional de los pacientes con trastornos mentales (Rosa et al., 2007). El criterio de normalidad que se aplica es el funcionamiento que tendría un individuo típico de la misma edad, sexo y nivel

sociocultural. Consta de 24 ítems que se agrupan en las siguientes 6 áreas específicas de funcionamiento: autonomía, funcionamiento laboral, funcionamiento cognitivo, finanzas, relaciones interpersonales y ocio. Cada ítem se puntúa según una escala de 4 grados, desde 0: ninguna dificultad, a 3: mucha dificultad. El marco de referencia de la evaluación son los últimos 15 días. Se trata de una escala heteroaplicada. Se utilizó la versión española de González y colaboradores (González-Ortega et al., 2010) (**Anexo 12**).

Corrección e interpretación: La FAST proporciona una puntuación global que es la suma de las puntuaciones obtenidas en todos los ítems; esta puntuación oscila entre 0 y 72 puntos. No existen puntos de corte establecidos. La puntuación es inversamente proporcional al funcionamiento, es decir, a mayor puntuación, mayor deterioro funcional en el momento de la evaluación.

#### 5.5.7 INSTRUMENTOS DEL MÓDULO COGNITIVO

Para medir los diferentes dominios cognitivos se utilizaron las siguientes escalas, siempre en el mismo orden: 1) Función ejecutiva, evaluada con el test del trazo, *Trail Making Test* (TMT) (Reitan, 1985); 2) Velocidad de procesamiento, evaluada con la subprueba *Digit Symbol Substitution Test (DSST)* del WAIS-IV (*Wechsler Adult Intelligence Scale*) (Wechsler, 2008); 3) Memoria de trabajo, evaluada con una subprueba de dígitos numéricos inversos, *Digit Span Test (DST)- Backward* del WAIS-IV (Wechsler, 2008); 4) Atención, evaluada con *Continuous Performance Test* (CPT) (Conners, 2002).

##### *A. Test del trazo, parte B (Trail Making Test, TMT-B)*

Descripción: Su propósito es evaluar la función ejecutiva (velocidad de procesamiento, alternancia de secuencias, flexibilidad cognitiva, búsqueda visual y rendimiento motor). La prueba consta de dos partes, una parte A y una segunda parte B de mayor complejidad que fue la usada para el presente estudio. En la parte B se debe unir de forma consecutiva y natural una secuencia ascendente de números y letras, de forma alternante. Evalúa la atención alternante (**Anexo 13**).

Corrección e interpretación: La puntuación representa la cantidad de tiempo en segundos que se tarda en completar la tarea y el número de errores. La puntuación está influida por el nivel educativo del sujeto. En general, aquellos individuos con más nivel educativo requieren menos tiempo para completar la parte B, que aquellos otros con menos años de escolarización.

*B. Clave de números (Digit Symbol Substitution Test, DSST)*

Descripción: Consiste en la presentación de una tabla de muestra con los números del 1 al 9 y debajo de cada número aparece un símbolo que representa al número. Bajo esa tabla aparece una mayor con una distribución de números. La tarea del sujeto consiste en colocar debajo de cada uno de esos números el símbolo que le corresponde según la tabla de muestra. La tarea se prolonga durante 120 segundos y se pide al sujeto que complete tantos símbolos como pueda. Este subtest se ve influido por la capacidad de aprendizaje incidental y por la atención; sin embargo una de las funciones que más influye en su ejecución es la velocidad psicomotora y de procesamiento (Brébion et al., 1998) (**Anexo 14**).

Corrección e interpretación: La corrección se hace con la plantilla del manual de WAIS considerándose no válidos los símbolos incorrectos o no identificables. La puntuación directa es el número total de aciertos o símbolos correctos, siendo la puntuación máxima de 133 puntos. La puntuación típica es la puntuación directa ajustada por edad con respecto a un grupo de referencia y fue la empleada en nuestros análisis.

*C. Prueba de intervalo de dígitos inversos (Digit Span Test, DST, backward)*

Descripción: Esta prueba mide la memoria de trabajo que incluye memoria a corto plazo, concentración, secuenciación auditiva y atención ejecutiva. El intervalo de dígitos requiere secuencias repetidas de dígitos de longitud creciente en orden inverso. La prueba consta de varios pares de secuencias (ítems) de números aleatorios que el examinador lee en voz alta a razón de un número por segundo (siete pares de secuencias de dígitos). El paciente debe repetir los números en orden inverso al que se presentaron (**Anexo 15**).

Corrección e interpretación: Durante la aplicación, el examinador irá anotando si cada intento de cada una de las secuencias de dígitos es o no correcto. Si es correcto se le da

la puntuación de 1 y si no lo es se le dará la de 0. El criterio de terminación de la prueba ocurre cuando el sujeto obtenga 0 puntos en las dos secuencias de un mismo ítem (o elemento). La puntuación otorgada en esta prueba corresponde con el último elemento de la parte de dígitos inversos cuyos dos intentos sean correctos.

*D. Continuous Performance Test (CPT):*

Descripción: Se empleó la versión computarizada con estímulo degradado. Es una prueba psicológica que evalúa la atención sostenida y selectiva, así como la impulsividad. Se presenta al sujeto en una pantalla de ordenador en la cual se suceden letras. Debe responder presionando una tecla del ordenador cada vez que aparece un estímulo indicado previamente (la letra “X”). El test presenta un total de 360 estímulos consistentes en letras, de las cuales solamente 80 son estímulos objetivos (la letra “X”). Los estímulos se suceden en la pantalla aproximadamente cada segundo y se presentan sobre un fondo ruidoso que dificulta su percepción.

Corrección e interpretación: Se recogen las siguientes variables:

- Respuesta: número de veces que el sujeto responde, es decir número de veces que pulsa el botón. Es el número de respuestas total dadas por el sujeto.
- Correctas: número de respuestas correctas, o letras “X” detectadas correctamente. La tasa de respuesta o alta puntuación en esta variable indica una mejor capacidad de atención.
- Omisiones: Número de veces que el estímulo objetivo se presentó, pero el examinado no respondió, es decir, no pulsó el botón izquierdo del ratón. Altas tasas en esta variable nos indican una falta de atención o una lenta respuesta del sujeto. Los valores obtenidos en esta variable fueron los utilizados para nuestros análisis.
- Comisiones: Número de veces que el sujeto responde, pulsa el ratón, pero no se presentó el estímulo objetivo. Altas tasas en esta variable apuntan a alta impulsividad, sobre todo cuando se da con un tiempo de reacción rápido.
- Tiempo de respuesta: Mide la cantidad de tiempo que transcurre entre la presentación del estímulo y la respuesta del sujeto. Altas tasas en esta variable, junto con altas

puntuaciones en omisiones y comisiones, nos indican falta de atención del sujeto. Los tiempos de reacción resultantes alrededor de 900 ms se consideran respuestas lentas.

## 5.6 Procedimiento

Este estudio se llevó a cabo en distintas fases:

### 5.6.1. SCREENING DE LOS CANDIDATOS Y ENTREVISTA DE SELECCIÓN (T0)

En primer lugar, se realizó un *screening* de las historias clínicas de pacientes con psicosis no afectivas pertenecientes a la unidad de salud mental López Albo del Servicio de Psiquiatría del HUMV durante el mes de agosto de 2016. Se revisaron sus diagnósticos psiquiátricos, clínicos y las analíticas y tratamientos a través de la historia clínica electrónica. Una vez seleccionados los sujetos que cumplían los criterios de inclusión, se les informó sobre la oportunidad de participar en el estudio, explicándoles los detalles del mismo, así como de la posibilidad de abandonar el estudio cuando lo desearan sin que esto repercutiera en su tratamiento estándar.

Los pacientes que accedieron firmaron el consentimiento informado (**Anexo B**) y se sometieron a una entrevista de selección con la investigadora principal donde se confirmó que cumplían los criterios diagnósticos requeridos a través de la entrevista estructurada MINI y un examen físico para corroborar la existencia concomitante de síndrome metabólico, siguiendo los criterios de la definición adaptada de la NCEP-ATP-III (Grundy et al., 2004). Se midió la TA, el perímetro abdominal y se realizó una extracción sanguínea por parte de enfermería donde se estudió la presencia de hiperglucemia, hipertrigliceridemia y/o disminución del HDL colesterol. Asimismo, también se calculó el IMC con la determinación del peso y la talla. También se evaluó si los pacientes eran aptos para realizar ejercicio físico mediante el cuestionario PAR-Q & YOU.

Una vez seleccionados los pacientes que cumplían los criterios fueron entrevistados con el instructor para ser aleatorizados en los grupos. Para evitar el sesgo de selección, el entrenador utilizó un código de secuencias de letras generadas al azar, en las que había paridad entre casos (letra A) y controles (letra B), correspondiendo la letra A a los

pacientes del grupo experimental y la letra B a los del grupo control. Debido a las características del estudio (ECA), no se pudo evitar el sesgo de realización (cegamiento de los pacientes y del entrenador). Sin embargo, si se evitó el sesgo de detección, ya que el investigador-evaluador y el personal de enfermería fueron ciegos con respecto a la asignación del grupo.

Tras la asignación, a cada paciente, independientemente del grupo de aleatorización, se le asignó la pulsera inteligente con podómetro. La batería debía cargarse semanalmente, momento en que se aprovechaba para la descarga de los datos acumulados en las aplicaciones de *software Fitbit*, que permite recopilar los datos y exportarlos en formato .xlsx (*software Excel* 2007).

#### 5.6.2. ENTREVISTA BASAL (T1)

Es considerada la visita inicial del estudio y tiene lugar una semana después de T0. Los pacientes fueron citados con el instructor para recolectar los datos de las pulseras correspondientes a los siete días previos. Asimismo, ese día tuvo lugar la evaluación basal donde los pacientes fueron entrevistados por la investigadora, ciega con respecto a la asignación de grupos. En esta visita se administró el cuestionario *ad-hoc* sociodemográfico y clínico. Se calculó el índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad (ACCI). Se administraron las escalas clínicas y psicopatológicas: PANSS, CGI, escalas de autoestima (RSES y BES); se suministraron las escalas de medición de actividad física y hábitos de vida saludables: IPAQ, G-LTEQ, BREQ-2 y el cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea (MEDAS); se midió la funcionalidad y la calidad de vida con SF-36 y FAST; finalmente se evaluaron determinados dominios cognitivos con el TMT, clave de números, dígitos numéricos inversos, y CPT.

#### 5.6.3. ENTREVISTA FINAL (T2)

Después de 12 semanas, los pacientes fueron nuevamente citados con la investigadora y con una enfermera de salud mental, ambas ciegas a la aleatorización. Se midió nuevamente el peso y la talla con lo que se calculó el IMC; se tomó la TA y el perímetro abdominal. Se realizó una bioquímica sanguínea para medir los niveles de glucosa, triglicéridos, HDL colesterol y LDL colesterol. En esta visita se realizó una nueva administración de escalas clínicas: PANSS, CGI, RSES y BES; de actividad física y



hábitos de vida saludables: IPAQ, G-LTEQ, BREQ-2 y MEDAS; de funcionalidad y calidad de vida: SF-36 y FAST, y se realizó de nuevo una batería cognitiva: TMT, clave de números, dígitos numéricos inversos, y CPT.

Una semana después se recopilaron los datos del podómetro sobre la media de pasos diarios de pasos correspondientes a la semana después de haber finalizado la intervención.

#### 5.6.4. ENTREVISTA DE SEGUIMIENTO (T3)

Después de 24 meses, los pacientes fueron nuevamente evaluados por la investigadora y la enfermera de salud mental, que continuaron siendo ciegas a la aleatorización. Se realizó una nueva recogida de parámetros físicos y controles analíticos, y se recogieron los mismos cuestionarios: PANSS, CGI, RSES, BES, IPAQ, G-LTEQ, BREQ-2, MEDAS, SF-36 y FAST, y se realizó de nuevo la misma batería cognitiva.

	T0 (Entrevista de selección)	T1 (Basal)	T2 (12 semanas)	T3 (24 meses)
Explicación verbal informativa	X			
Consentimiento informado firmado	X			
Criterios de síndrome metabólico (según NCEP-ATP-III)				
Entrevista MINI	X			
PAR-Q & YOU	X			
Cuestionario sociodemográfico y clínico		X		
PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y METABÓLICOS				
Parámetros antropométricos (IMC, TA, perímetro abdominal)	X		X	X
Análisis de sangre: Bioquímica: Glucosa, TG, HDL, LDL	X		X	X
PARÁMETROS CLÍNICOS				
ACCI		X	X	X
PANSS		X	X	X
CGI-Severity		X		
CGI-Improvement			X	X
Rosenberg (RSES)		X	X	X
BES		X	X	X
TMT-B		X	X	X
PARÁMETROS COGNITIVOS				
Digit Symbol Substitution Test		X	X	X
Digit Span Test		X	X	X
Continuous Performance Test		X	X	X
PARÁMETROS DE ACTIVIDAD FÍSICA				
IPAQ		X	X	X
G-LTEQ		X	X	X
Podómetro <i>Xiaomi mi band®</i>		X*	X**	
BREQ-2		X	X	X
MEDAS		X	X	X
PARÁMETROS DE FUNCIONALIDAD Y CALIDAD DE VIDA				
SF-36		X	X	X
FAST		X	X	X

ACCI: Age-adjusted Charlson Comorbidity Index; BES: Body Esteem Scale; BREQ-2: The Behavioral Regulation in Exercise Questionnaire; CGI: Clinical Global Impression; CPT: Continuous Performance Test; FAST: Functioning Assessment Short Test; G-LTEQ: Godin-Shepard Leisure Time Exercise Questionnaire; HDL: High Density Lipoprotein; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire; LDL: Low Density Lipoprotein; MEDAS: Mediterranean Diet Adherence Screener; MINI: Entrevista neuropsiquiátrica internacional; NCEP-ATP-III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Report; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PAR-Q & YOU: Physical Activity Readiness Questionnaire; SF-36: Short-Form; RSES: Rosenberg Self-Esteem Scale; TMT-B: Trail Making Test.

\*Una semana antes de T1

\*\* Una semana después de T2

Tabla 2. Procedimiento de recogida de datos.

## 5.7. Cálculo del tamaño muestral

El tamaño muestral se estimó considerando como resultado principal la diferencia en el IMC. En base a artículos con un diseño semejante en pacientes crónicos con SSD (Battaglia et al., 2013), para detectar una diferencia de medias ( $d$ ) en el IMC de 2,12 entre los dos grupos, y una desviación estándar (DE) de 2,3, aceptando un riesgo  $\alpha$  de 0,05 (nivel de confianza del 95%) y un riesgo  $\beta$  (potencia estadística) inferior al 0,2, en un contraste bilateral, con una proporción entre grupos de 1:1 y estimando una tasa de pérdidas en el seguimiento del 20%, se precisan 24 sujetos en el primer grupo y 24 en el segundo para detectar una diferencia igual o superior a la especificada (García-García et al., 2013).

## 5.8. Análisis de datos

Todos los análisis estadísticos fueron realizados mediante el paquete estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS, *Statistical Package for the Social Sciences*, Chicago, Illinois).

Para el análisis descriptivo de la muestra se utilizó la prueba Chi-cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) para las variables categóricas y para las variables continuas el análisis de la varianza (ANOVA) de una vía. Las variables que fueron significativamente diferentes entre los grupos (puntuaciones iniciales en la escala de funcionamiento FAST a nivel

laboral y en el cuestionario internacional de actividad física (IPAQ)), se incluyeron como covariables en todos los análisis posteriores.

Los efectos transversales, para examinar diferencias entre los dos grupos, en cada punto de medición, se calcularon con un análisis de la covarianza (ANCOVA), con las medidas antropométricas, metabólicas, clínicas, cognitivas, funcionales, de calidad de vida y actividad física como variables dependientes, y el grupo asignado como variable independiente. La edad actual, los años de duración de la enfermedad, el sexo, y el tratamiento APS (dicotomizado en función del riesgo de aumento ponderal - alto/no alto-) se incluyeron como covariables. Los APS del grupo de “alto riesgo” eran olanzapina y clozapina; y el resto se incluyó en el grupo “no alto riesgo” (Allison et al., 1999; Casey et al., 2004).

Los efectos longitudinales de la intervención se evaluaron, en el caso de las variables continuas, mediante un modelo lineal general de medidas repetidas para las variables antropométricas, metabólicas, clínicas, cognitivas, funcionales, de calidad de vida y actividad física, con el grupo asignado (experimental *versus* control) como variable intersujeto, y el tiempo como variable intrasujeto. Se examinó el efecto de tiempo (dimensión longitudinal), y la interacción entre tiempo y grupo asignado; y entre el tiempo, el grupo y el sexo (efecto de interacción). La edad actual, los años de duración de la enfermedad, el sexo, y tratamiento antipsicótico (dicotomizado en función del riesgo de aumento ponderal) se incluyeron como covariables. Un nivel alfa de  $p < 0.05$  se utilizó para todos los análisis. Cuando en alguna de las variables se encontró una interacción significativa entre el tiempo y el grupo de aleatorización, se calcularon dos variables “diferencia” entre sus valores a los tres meses y los valores basales, y entre sus valores a los 24 meses y los valores basales. Para comprobar si existían diferencias significativas entre los cambios de esa variable entre ambos grupos se realizó un ANCOVA, con la variable “diferencia” como variable dependiente, y el grupo asignado como independiente, además de la edad actual, los años de duración de la enfermedad, el sexo, y el tratamiento APS dicotomizado.

Asimismo, para la evaluación de la influencia del tiempo en las variables categóricas, se usó una regresión logística binomial, con el procedimiento “INTRODUCIR” (que permite al investigador conducir el análisis en función de los resultados que va obteniendo), utilizando como variable dependiente el cambio en la proporción de individuos entre categorías determinadas ( $\text{CGI-C} > 3$  *versus*  $\text{CGI-C} \leq 3$ ; G-LTEQ

vigoroso *versus* G-LTEQ no vigoroso; y síndrome metabólico vs no síndrome metabólico), y como variables predictoras se emplearon el grupo asignado (experimental/control), los años de duración de la enfermedad, la edad actual, el sexo y el tratamiento antipsicótico dicotomizado según riesgo de incremento ponderal. Un nivel alfa de  $p < 0.05$  se utilizó para todos los análisis.

Finalmente, para comprobar si existían diferencias significativas en el tiempo de abandono del estudio entre ambos grupos, se realizó un análisis de supervivencia durante las 12 semanas. Se creó una variable dicotómica asignando el valor 1 a los pacientes que abandonaban el estudio. Se efectuaron curvas de supervivencia Kaplan-Meier y la prueba de Mantel-Cox (log-rank test) para estudiar el tiempo hasta el abandono y si existían diferencias significativas entre los grupos.

## 5.9 Consideraciones éticas

Este estudio se ha ceñido estrictamente y en todo momento a la declaración de Helsinki y a las leyes de protección de datos (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de datos de carácter personal) y de protección de derechos de los pacientes (Ley 41/2002 del 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica).

Todos los pacientes del estudio fueron informados del mismo verbalmente. Pudieron realizar todas las preguntas y resolver todas las dudas que tenían sobre el mismo antes de firmar el consentimiento informado. Asimismo, podían abandonar el estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones de los motivos por los cuales tomaban esa decisión y sin menoscabar la atención médica que estaban recibiendo o precisaban recibir en el futuro. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria (CEIC) del Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), con código interno: 2016.032.

## **6. RESULTADOS**



## 6.1. Descripción de la muestra

Un total de 48 pacientes fueron incluidos en este estudio, 24 fueron aleatorizados al grupo experimental y 24 pacientes al grupo control. La figura 3 muestra el diagrama de participación de los pacientes en el estudio. Después de la intervención de 12 semanas de duración, hubo 12 abandonos (9 del grupo experimental y 3 del grupo control). Cuatro pacientes asignados al grupo experimental no asistieron a ninguna sesión: a) dos pacientes por estrés ante la intervención; b) un paciente por cambio de domicilio; c) una paciente por embarazo. De los pacientes del grupo control, no se pudo iniciar el seguimiento para este estudio en 2 pacientes por: a) recaída de su enfermedad basal y b) causa desconocida (el paciente no acudió a más revisiones). Durante los tres meses del estudio hubo 5 pérdidas en el grupo experimental (tres por estrés, uno por cambio de domicilio, y uno por descompensación psicótica), y una pérdida en el grupo control (por descompensación psicótica), con una tasa de respuesta al estudio del 75%. A los 24 meses, se monitorizaron 15 pacientes en el grupo experimental y 18 pacientes en el grupo control, con una tasa respuesta total de 68,75%.

La tabla 3 describe las características basales clínicas y sociodemográficas de ambos grupos. Como se puede observar, al inicio del estudio, ambas muestras eran similares en cuanto a parámetros sociodemográficos, antropométricos, metabólicos, clínicos, cognitivos, así como de calidad de vida. Sin embargo, se encontraron diferencias significativas en el funcionamiento laboral de la escala FAST ( $t=2,74$ ;  $p=0,011$ ), obteniendo los pacientes del grupo experimental una mayor puntuación, lo que indica que son más disfuncionales desde el punto de vista laboral (media=14,54; DE=1,72) que los controles (media=11,46; DE=5,24); y en cuanto a la actividad física medida con IPAQ, los pacientes del grupo control tenían un mayor gasto energético en relación al ejercicio físico (MET) en la semana previa al inicio de la intervención (media=2162,82 DE=1872,51) con respecto a los pacientes del grupo activo (media=1062,56; DE=971,88) ( $t=-2,57$ ;  $p=0,013$ ). El IMC en ambos grupos indicó la presencia de obesidad ( $\geq 30\text{Kg/m}^2$ ). Se encontró una mayor proporción de pacientes que tomaban antipsicóticos con riesgo alto para la ganancia ponderal (olanzapina y clozapina) en el grupo experimental (45,8%) con respecto a los controles (16,7%), si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $\chi^2=4,93$ ;  $p=0,085$ ).

## **6.2. Adherencia de la intervención**

La asistencia de los pacientes del grupo experimental fue registrada por el instructor a cargo de la misma, el cual se ponía en contacto telefónico con ellos en caso de ausencia. La intervención constó de 36 sesiones. El número medio de las sesiones a las que asistieron fue de 29,75 (DE=9,83). Sin embargo, la mediana del número de sesiones asistidas fue de 36, indicando que la mayoría de los pacientes asistieron a todas las sesiones del programa. Para ser más exactos, el 70% de los pacientes (14 pacientes) acudió a 27 o más sesiones (es decir, a un 75% de las mismas).



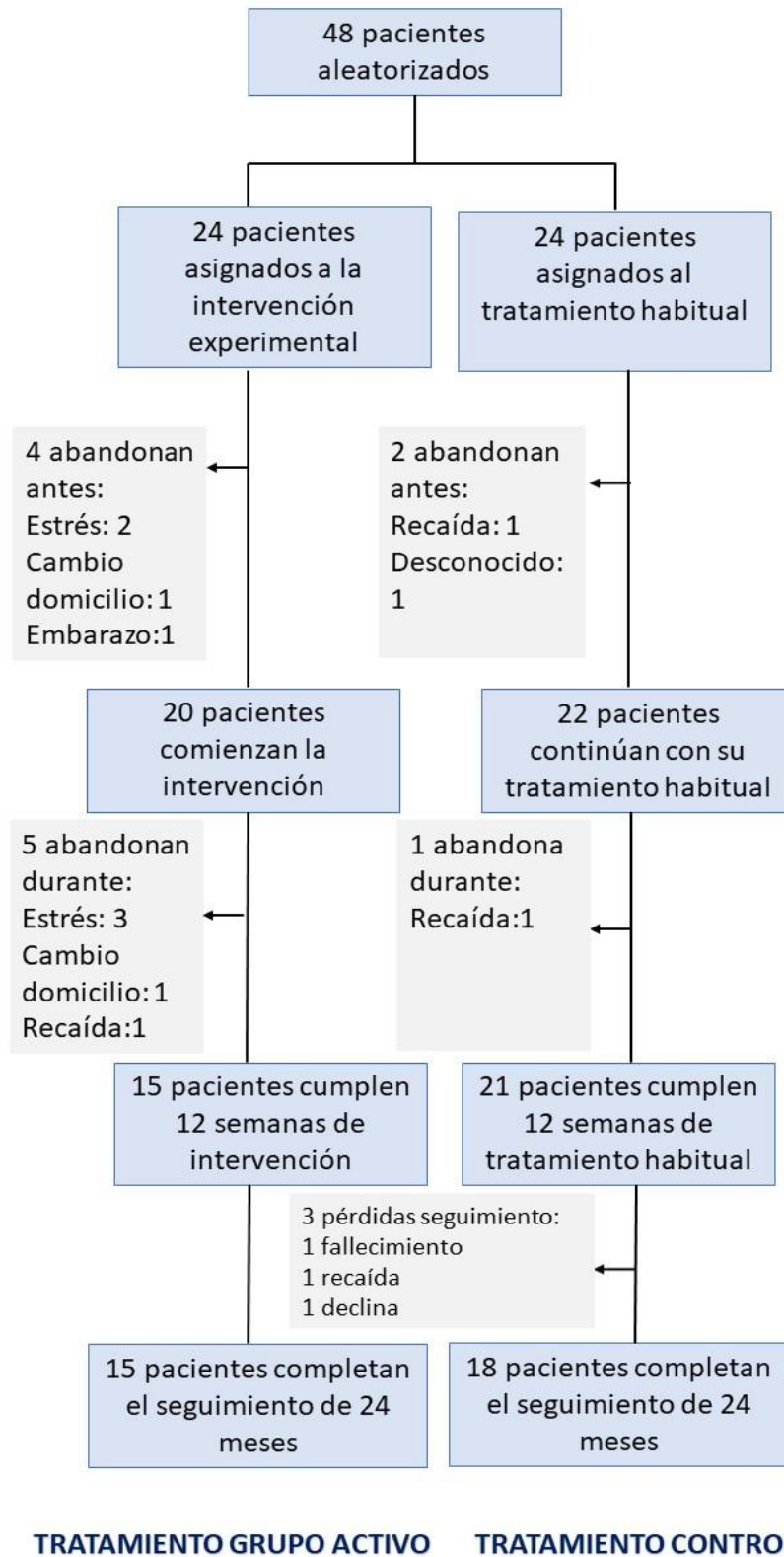


Figura 3. Diagrama de la participación de los pacientes en el estudio.

## Resultados

	<b>Grupo experimental (N=24)</b>	<b>Grupo control (N=24)</b>	<b>Estadísticos</b>	<b>p valor</b>
	<b>Media ó N (DE / %)</b>	<b>Media ó N (DE /%)</b>		
<b>VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS</b>				
Varones (sexo)	14 (58,3%)	15 (62,5%)	$\chi^2=0,09$	1
Edad (años)	42,62 (11,08)	46,83 (8,09)	$t=-1,51$	0,139
Edad de inicio (años)	23..83 (4,67)	26.58 (6,70)	$t= -1,65$	0,106
Antecedentes familiares psiquiátricos	12 (50%)	10 (41,7%)	$\chi^2=3,64$	0,457
Solteros	20 (83,3%)	14 (58,3%)	$\chi^2=4,46$	0,107
Desempleados	22 (91,7%)	17 (70,8%)	$\chi^2=3,45$	0,178
Sin completar estudios primarios	22 (91,7%)	19 (79,2%)	$\chi^2=1,81$	0,612
Tabaco	11 (45,8%)	15 (62,5%)	$\chi^2=1,34$	0,385
Alcohol	2 (8,3%)	7 (29,2%)	$\chi^2=3,42$	0,137
<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>				
Diagnóstico			$\chi^2=5,03$	0,170
Esquizofrenia	18 (75%)	19 (79,2%)		
Trastorno delirante	3 (12,5%)	1 (4,2%)		
Trastorno esquizoafectivo	3 (12,5%)	1 (4,2%)		
T. psicótico no especificado	0 (0%)	3 (12,5%)		
Antipsicóticos (según riesgo para la ganancia de peso)			$\chi^2=4,93$	0,085
Bajo	10 (41,7%)	14 (58,3%)		
Moderado	3 (12,5%)	6 (25%)		
Alto	11 (45,8%)	4 (16,7%)		
<b>VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y METABÓLICAS</b>				
Peso (Kg)	91,36 (11,92)	92,82 (17,50)	$t= -0,34$	0,737
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	32,18 (3,12)	31,97 (4,41)	$t= 0,19$	0,847
Perímetro abdominal (cm)	109,04 (9,67)	107,71(11,12)	$t= 0,44$	0,660
TA sistólica (mmHg)	133,24 (18,11)	128,87 (20,68)	$t=0,81$	0,422
TA diastólica (mmHg)	85,12 (12,95)	80 (11,42)	$t=1,45$	0,153
Glucosa (mg/dl)	110,92 (29,85)	107,17 (28,29)	$t=0,45$	0,657
Triglicéridos (mg/dl)	153,67 (83,11)	159,46 (87,78)	$t=-0,235$	0,815

## Resultados

	<b>Grupo experimental (N=24)</b>	<b>Grupo control (N=24)</b>	<b>Estadísticos</b>	<b>p valor</b>
	<b>Media ó N (DE / %)</b>	<b>Media ó N (DE /%)</b>		
HDL colesterol (mg/dl)	42,67 (11,48)	43,67 (10,51)	t=-0,31	0,754
LDL colesterol (mg/dl)	117,62 (38,64)	121,79 (38)	t=-0,38	0,708
<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>				
PANSS				
Positiva	10,87 (3,43)	9,79 (3,93)	t= 1,02	0,315
Negativa	19,96 (5,21)	18,75 (5,92)	t= 0,75	0,457
CGI-Severidad			$\chi^2=0,36$	0,766
Normal	1 (4,2%)	1 (4,2%)		
Dudosamente enfermo	1 (4,2%)	5 (20,8%)		
Levemente enfermo	12 (50%)	10 (41,7%)		
Moderadamente enfermo	10 (41,7%)	8 (33,3%)		
RSES	29 (4,40)	28.04 (7,01)	t=0,57	0,573
BES				
Apariencia	30,40 (9,89)	32,33 (13,15)	t=-0,571	0,571
Peso	23,42 (7,75)	23,79 (9,50)	t=-0,150	0,882
Attribution	36.46 (10.52)	38.67 (13.89)	t=-0,620	0,538
<b>VARIABLES COGNITIVAS</b>				
Funciones ejecutivas (TMT-B)	113,08 (43,93)	139,09 (71,53)	t= -1,51	0,138
Velocidad de procesamiento (DSST)	7,25 (1,54)	7,92 (1,95)	t= -1,31	0,196
Memoria de trabajo (Digit span test)	4,08 (1,53)	3,42 (1,02)	t= 1,78	0,082
Atención (CPT)	13,33 (14,60)	10,95 (13,87)	t= 0,56	0,579
<b>VARIABLES DE ACTIVIDAD FÍSICA</b>				
IPAQ (total MET la semana previa)	1062,56 (971,88)	2169,82 (1872,51)	t=-2,57	0,013*
G-LTEQ (puntuación total)	18,96 (13,99)	20,62 (12,25)	t=-0,44	0,662
G-LTEQ (actividad vigorosa)	7 (29,2%)	6 (25,0%)	$\chi^2=0,10$	0,745
BREQ-2				
Regulación intrínseca	14,48 (2,54)	14,54 (4,83)	t=-0,05	0,959
Regulación extrínseca	35,04 (7,49)	33,54 (7,78)	t=0,67	0,504
Desmotivación	7,17 (2,19)	8,33 (3,67)	t=-1,31	0,197

## Resultados

	<b>Grupo experimental (N=24)</b>	<b>Grupo control (N=24)</b>	<b>Estadísticos</b>	<b>p valor</b>
	<b>Media ó N (DE / %)</b>	<b>Media ó N (DE /%)</b>		
MEDAS	6,92 (2,20)	7,42 (2,06)	t=-0,81	0,421
Podómetro (pasos/día)	9190,23 (1762,75)	9114,82 (3416,40)	t= 0,09	0,927
<b>VARIABLES DE FUNCIONALIDAD Y CALIDAD DE VIDA</b>				
SF-36 salud física	58,92 (19,54)	54,13 (19,25)	t=0,86	0,397
SF-36 salud mental	55,71 (20,41)	56,36 (17,40)	t=-0,12	0,907
FAST total	43,58 (7,81)	40,08 (12,48)	t=1,16	0,250
Autonomía	5,58 (3,19)	4,67 (3,31)	t=0,98	0,333
Laboral	14,54 (1,72)	11,46 (5,24)	t= 2,74	0,011*
Cognitivo	9,37 (3,23)	8,71 (3,33)	t= 0,704	0,485
Financias	1,83 (1,81)	1,87 (1,85)	t=-0,07	0,937
Relaciones interpersonales	8,37 (2,98)	9,5 (4,20)	t=-1,07	0,290
Ocio	3,87 (1,39)	3,87 (1,65)	t=0	1

BES: Body Esteem Scale; BREQ: The Behavioral Regulation in Exercise Questionnaire; IMC: Índice de masa corporal; TA: Tensión arterial; CGI: Clinical Global Impression; DSST: Digit Symbol Substitution Test; FAST: Functioning Assessment Short Test; G-SLTEQ: Godin-Shephard Leisure Time Exercise Questionnaire; HDL: High Density Lipoprotein; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire; LDL: Low Density Lipoprotein; MEDAS: Mediterranean Diet Adherence Screener; MET: Metabolic Equivalent; PANSS: Positive and Negative Symptom Scale; RSES: Rosenberg self-esteem scale; SF-36: Short-Form-36 Health Survey; TA: Tension Arterial.

\*p≤0.05

Tabla 3. Características sociodemográficas, antropométricas, metabólicas, clínicas, cognitivas, de funcionalidad, calidad de vida y de actividad física de los participantes al inicio del estudio (N=48).

### **6.3. Diferencias entre los grupos**

Los resultados de las distintas variables analizadas a los tres y 24 meses y los estadísticos de la diferencia entre ambos grupos (experimental y control) quedan recogidas en la tabla 4.

#### 6.3.1. CAMBIOS A LOS TRES MESES

Al cabo de tres meses encontramos entre los dos grupos diferencias significativas en la escala de regulación de la conducta en el ejercicio físico (BREQ-2), con una mayor puntuación en la regulación extrínseca ( $F=8,75$ ;  $p=0,008$ ) en el grupo experimental (media=36,05; DE=2,24) frente al grupo control -que continuó el tratamiento habitual- (media=24,65; DE=2,88). Dentro de la regulación extrínseca, se observaron diferencias significativas tanto en la regulación externa ( $F=5,78$ ;  $p=0,026$ ), con una puntuación mayor en el grupo activo (media=11,85; DE=1,47) frente al grupo control (media=6,02; DE=1,76) como en la regulación identificada ( $F=6,65$ ;  $p=0,018$ ), obteniendo también una mayor puntuación los participantes en la intervención (media=16,00; DE=0,78) con respecto a los pacientes del grupo control (media=12,51; DE=1,00) (Figura 4). No se encontraron diferencias significativas entre los resultados de cada grupo al cabo de tres meses en ninguna de las demás variables analizadas (antropométricas, metabólicas, clínicas y cognitivas, funcionales, de calidad de vida y de actividad física).

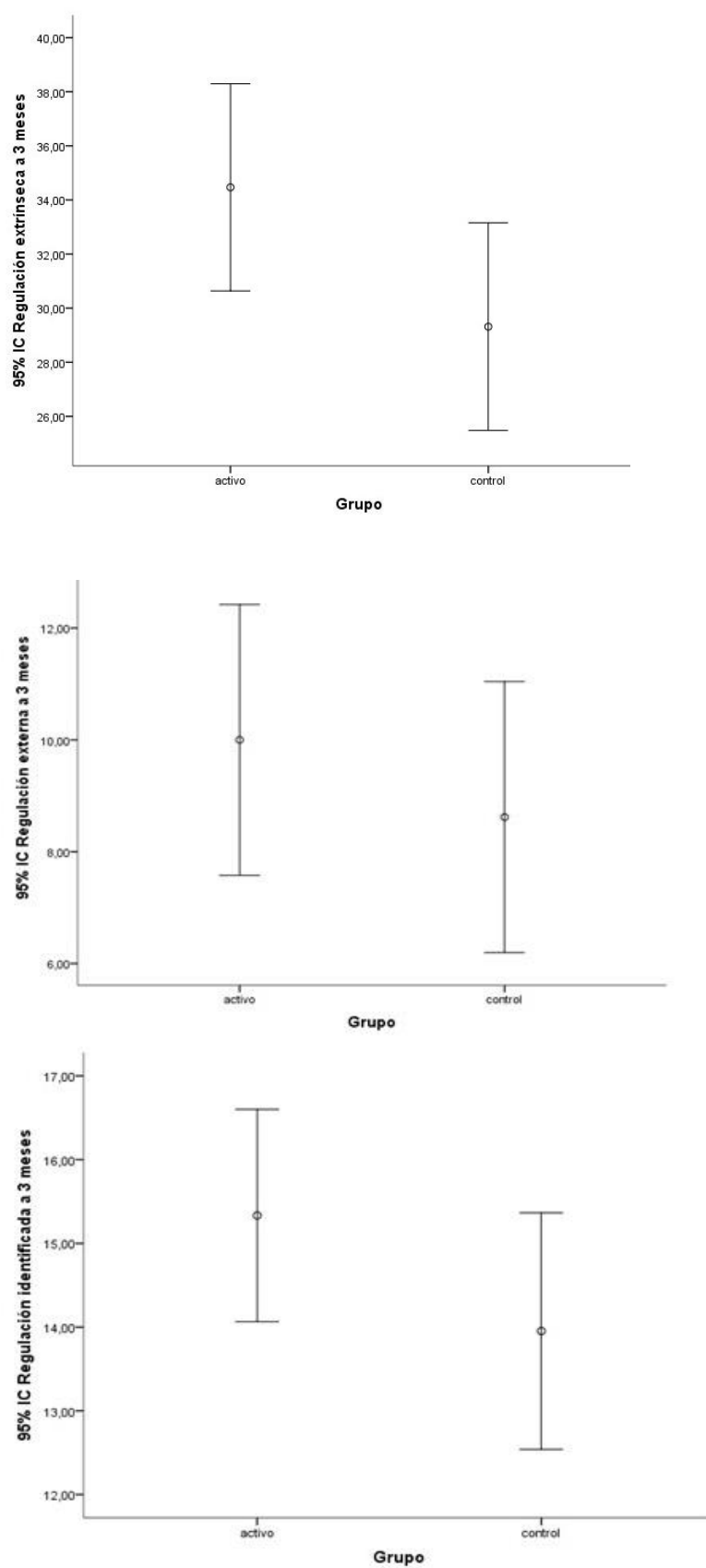


Figura 4. Puntuaciones medias de BREQ-2 (Regulación extrínseca, externa e identificada) en los grupos experimental y control a los tres meses.

### 6.3.2. CAMBIOS A LOS 24 MESES

Al cabo de 24 meses de nuevo encontramos diferencias en la escala BREQ-2 entre los dos grupos, en cuanto a la regulación extrínseca ( $F=10,47$ ;  $p=0,004$ ), con una mayor puntuación en el grupo activo (media=35,55; DE=1,59), frente al grupo control (media=26,64; DE=2,05).

Dentro de esta regulación extrínseca, se encontraron diferencias significativas tanto en la regulación introyectada ( $F=4,90$ ;  $p=0,038$ ) como en la regulación identificada ( $F=7,03$ ;  $p=0,015$ ), a favor del grupo activo. La puntuación de la regulación introyectada en el grupo experimental fue de media 8,29 (DE=0,29) frente a una puntuación media de 6,01 (DE=0,77) en el grupo control. La puntuación en la regulación identificada en el grupo activo fue de media 17,14 (DE=0,93) frente a 12,86 (DE=1,20) en el grupo control (Figura 5). No se encontraron diferencias significativas al cabo de 24 meses en ninguna de las demás variables (clínicas, antropométricas, metabólicas, cognitivas, funcionales, de calidad de vida y de actividad física).

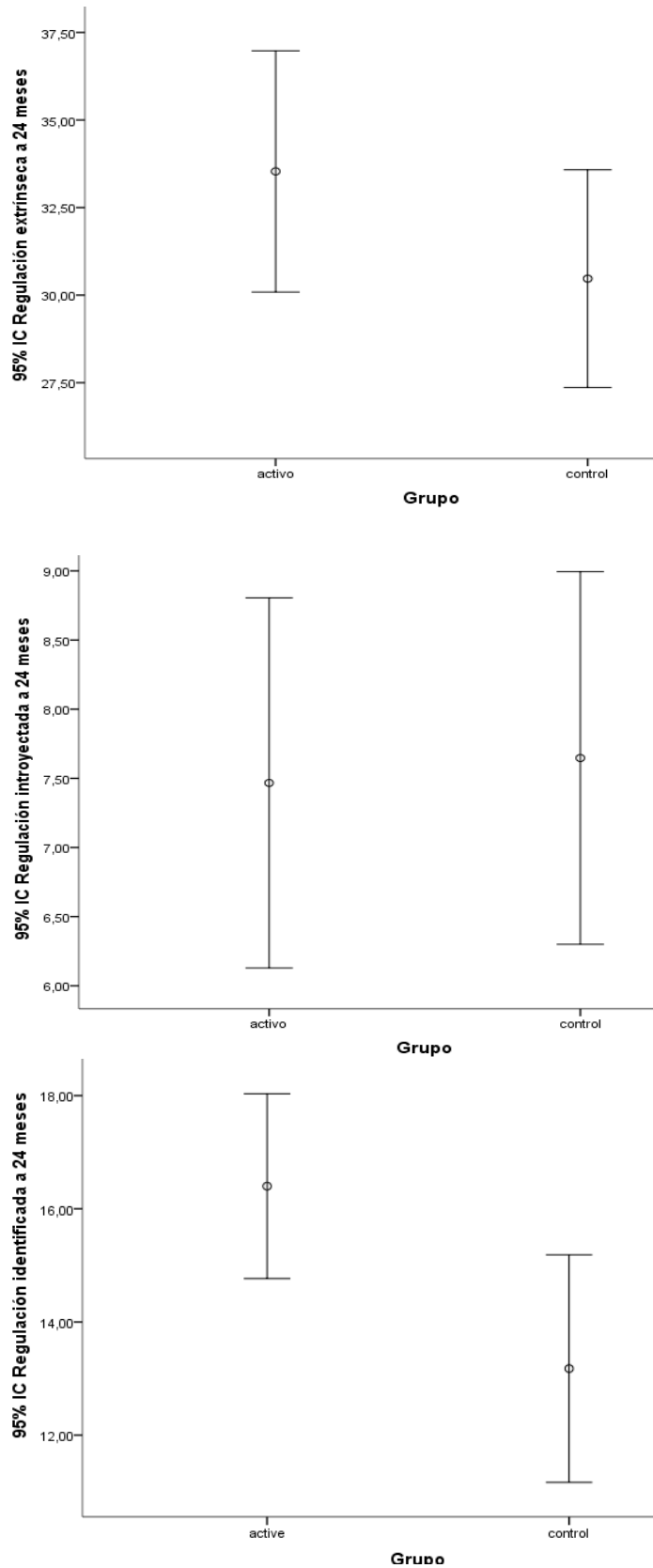


Figura 5. Puntuaciones medias de BREQ-2 (Regulación extrínseca, introyectada e identificada) en cada grupo a los 24 meses.



## 6.4. Cambios a lo largo del tiempo

Los efectos del tiempo, y de la interacción entre el tiempo y el grupo de aleatorización, y entre el sexo, el grupo de quedan recogidos en la tabla 4. Para las variables dicotómicas, los efectos del grupo de intervención a los tres y 24 meses se recogen en la tabla 5.

### 6.4.1. INTERACCIÓN TIEMPO POR GRUPO

#### 6.4.1.1. Variables antropométricas y metabólicas

A lo largo del seguimiento, con respecto a las variables antropométricas, se encontró una interacción significativa entre el tiempo y el grupo de aleatorización en el perímetro abdominal ( $F=4,76$ ;  $p=0,013$ ) como se puede observar en la figura 6. Los pacientes que estaban en el grupo experimental mantienen su perímetro abdominal durante los dos años del estudio, con una disminución al cabo de tres meses, mientras que los pacientes del grupo control tienen una tendencia a incrementar su perímetro abdominal durante todo el estudio.

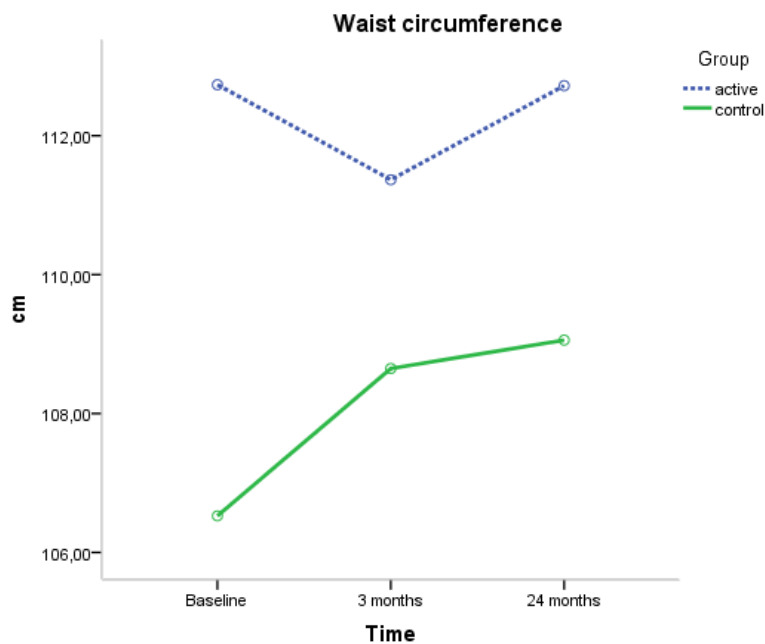


Figura 6. Variación del perímetro abdominal (cm) durante los 24 meses de seguimiento en ambos grupos.

De esta forma, entre las primeras 12 semanas y el inicio del estudio, se encontró una diferencia significativa en cuanto al cambio en el perímetro abdominal entre el grupo activo y el grupo control ( $F=8,13$ ;  $p=0,009$ ), de tal manera que los participantes que realizaron la intervención (grupo activo) perdían una media de 1,23 cm ( $DE=0,61$ ) mientras que los controles ganaban una media de 1,33 cm ( $DE=0,62$ ) con respecto al perímetro abdominal basal. Al cabo de 24 meses de seguimiento se encontró también una diferencia significativa, aunque menos pronunciada, que el cambio entre los tres meses y el inicio, entre pacientes del grupo activo *versus* los del grupo control ( $F=5,43$ ;  $p=0,029$ ) perdiendo los participantes activos una media de 0,01 cm ( $DE=0,64$ ) y ganando los controles una media de 2,53 cm ( $DE=0,80$ ) con respecto al perímetro abdominal basal (Figura 7).

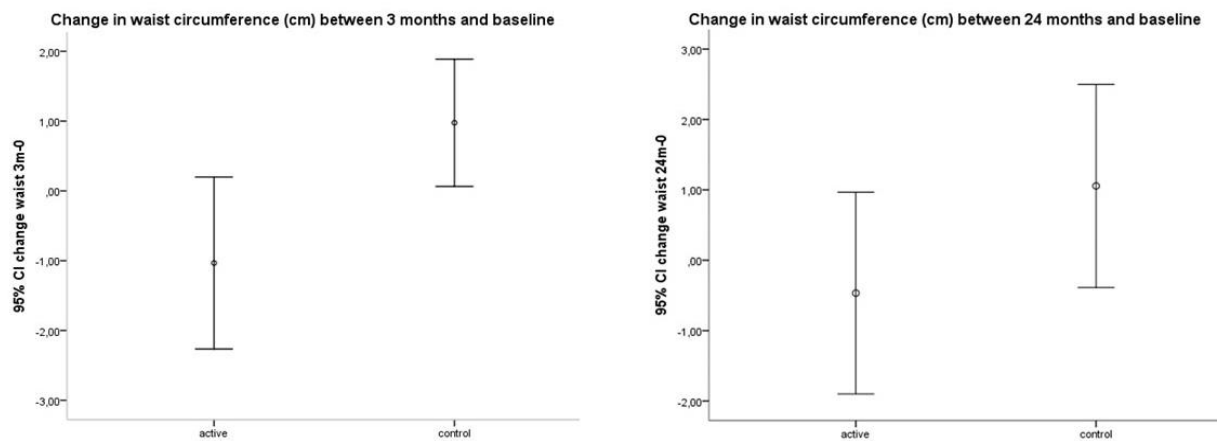


Figura 7. Cambios en perímetro abdominal a los tres y 24 meses con respecto al perímetro abdominal basal en ambos grupos.

No se encontraron otras interacciones significativas ni cambios en el resto de variables antropométricas y físicas estudiadas (peso, IMC y TA).

Con respecto a las variables metabólicas, se encontró una interacción del tiempo con el grupo de aleatorización estadísticamente significativa en cuando al HDL colesterol ( $F=4,21$ ;  $p=0,021$ ), de manera que los pacientes del grupo activo presentaban una tendencia hacia el aumento en sus niveles de HDL colesterol, mientras que la tendencia en los del grupo control era hacia una disminución en dichos niveles (Figura 8). No se encontraron otras interacciones estadísticamente significativas en el resto de parámetros metabólicos estudiados (glucosa, triglicéridos, LDL colesterol).

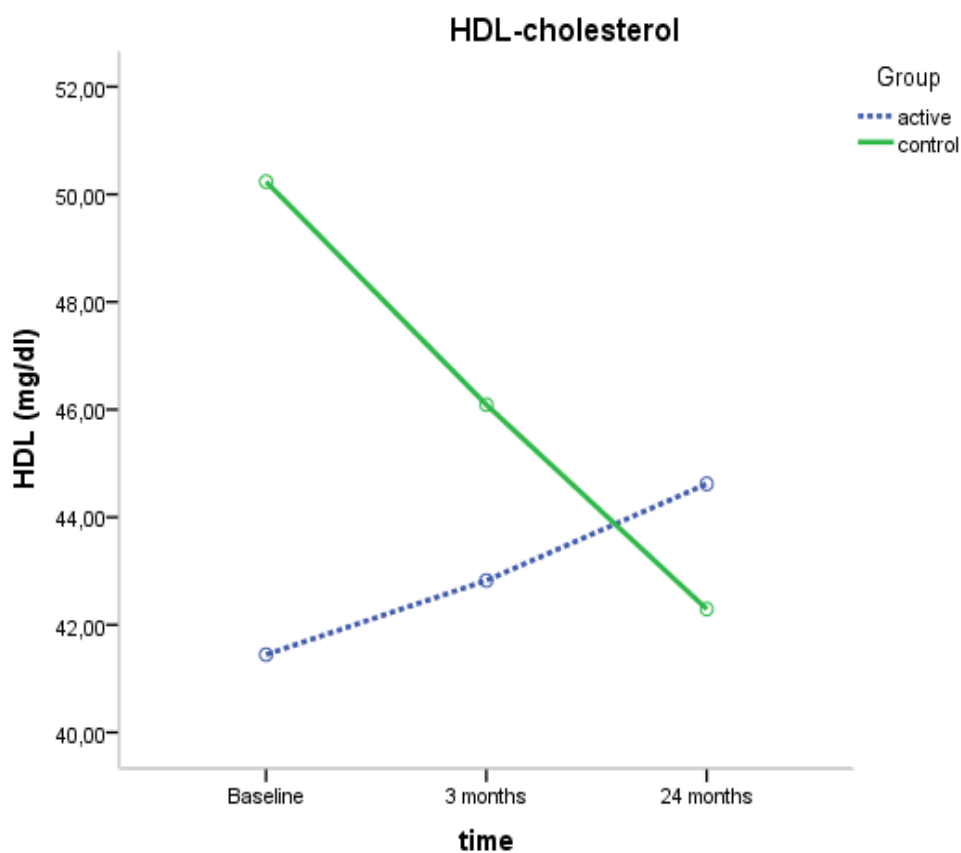


Figura 8. Variación de los niveles de HDL colesterol (mg/dl) durante los 24 meses de seguimiento en ambos grupos.

Cuando se estudió el cambio en los niveles de HDL colesterol a los 24 meses con respecto a los valores iniciales, los niveles de los pacientes del grupo experimental aumentaron una media de 3,17 mg/dl (DE=2,64) mientras que los del grupo control disminuyeron de media 7,94 mg/dl (DE=3,24), siendo esta diferencia de cambio estadísticamente significativa ( $F=6,25$ ;  $p=0,02$ ) (Figura 9). Sin embargo, a los tres meses, el cambio en los niveles de HDL colesterol no fue estadísticamente significativo entre los grupos de aleatorización.

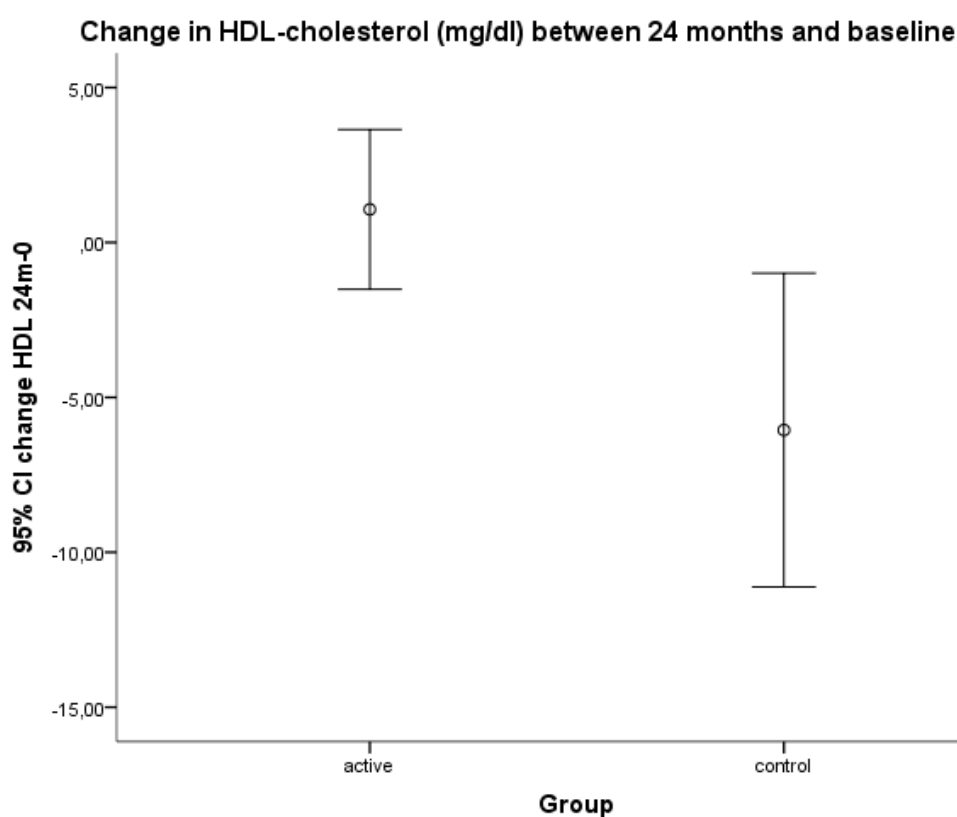


Figura 9. Cambios en los niveles de HDL colesterol (mg/dl) a los 24 meses con respecto a los niveles basales en ambos grupos.

#### 6.4.1.2. Variables clínicas y cognitivas

Con respecto a las variables clínicas y cognitivas, se encontró una interacción del tiempo de seguimiento con el grupo de aleatorización que resultó estadísticamente significativa con respecto a la puntuación de la escala PANSS negativa ( $F=4,58$ ;  $p=0,016$ ). Como se observa, aunque ambos grupos presentan una reducción durante el tiempo del estudio, ésta fue más acusada en el grupo activo (Figura 10).

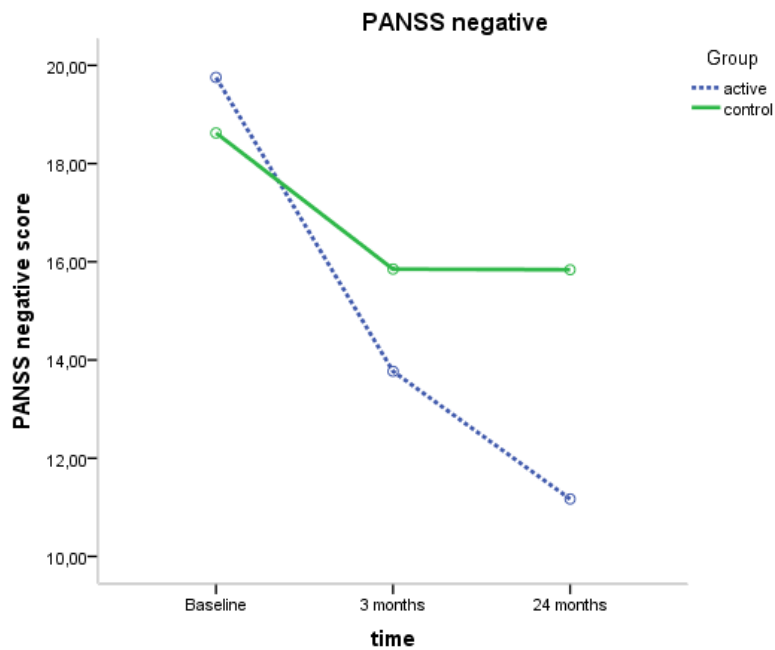


Figura 10. Variación de la puntuación en la PANSS negativa durante los 24 meses de seguimiento en ambos grupos.

Cuando se estudió el cambio en la puntuación de la PANSS negativa con respecto a la puntuación basal, se encontraron diferencias significativas a los tres meses ( $F=11,31$ ;  $p=0,003$ ), de manera que los participantes del grupo activo disminuyeron su puntuación en una media de 6,18 puntos ( $DE=0,98$ ), mientras que los del grupo control disminuyeron sólo en una media de 1,31 puntos ( $DE=0,99$ ). A los 24 meses, el cambio en la puntuación de la PANSS negativa con respecto a la puntuación basal fue también significativo ( $F=8,60$ ;  $p=0,008$ ), aunque de forma menos pronunciada que a los tres meses, disminuyendo una media de 8,50 puntos ( $DE=1,14$ ) en los pacientes del grupo activo y una media de 2,87 puntos ( $DT=1,40$ ) en los pacientes del grupo control con respecto a la puntuación basal (Figura 11).

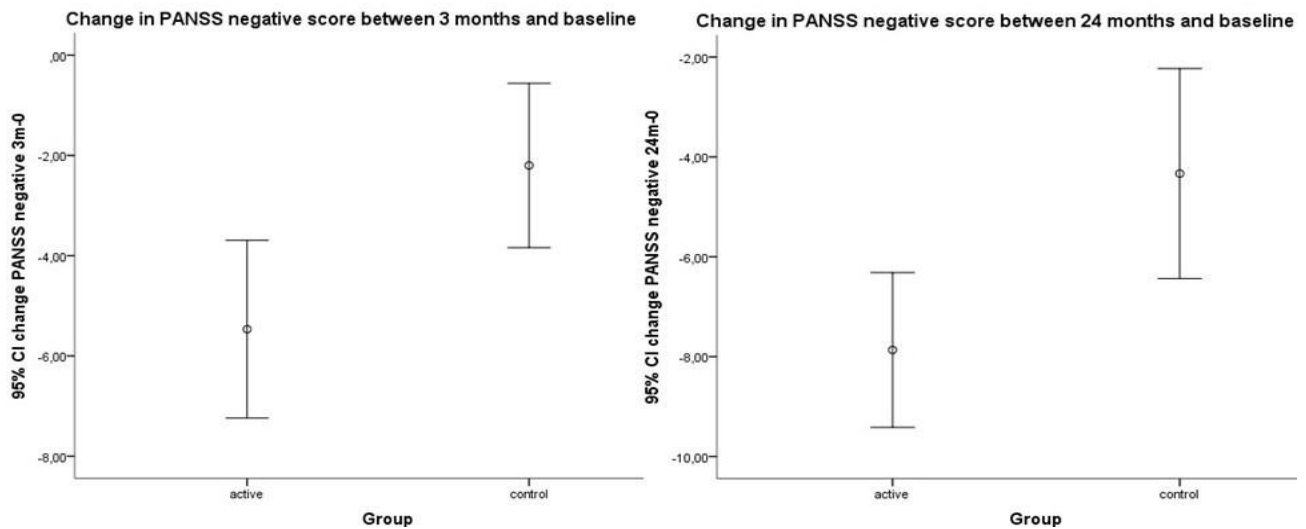


Figura 11. Cambios en la puntuación de la PANSS negativa a los tres y 24 meses con respecto a la puntuación de la PANSS negativa basal en ambos grupos.

En cuanto al cambio en la impresión clínica global medida a través de la escala CGI-I, al cabo de 3 meses, un 80% de los pacientes del grupo activo (N=12) obtuvieron una puntuación menor o igual que tres (es decir, alcanzaron algún grado de mejoría) frente al 47,6% de los pacientes del grupo control (N=10), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $\chi^2=3,86$ ;  $p=0,049$ ) (Figura 12). Los resultados de la regresión logística binomial demuestran una clara influencia del grupo activo, con una OR de 11,46 (IC 95%=1,42–92,44;  $p=0,022$ ), de manera que el estar asignado al grupo activo aumenta casi 12 veces la probabilidad de presentar algún grado de mejoría en la evaluación de los tres meses. A los 24 meses, el 93,3% de los pacientes del grupo activo (N=14) presentaban algún grado de mejoría clínica ( $\text{CGI-I} \leq 3$ ) frente al 58,8% de los pacientes del grupo control (N=10), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $\chi^2=5,06$ ;  $p=0,024$ ). La probabilidad de obtener algún grado de mejoría clínica a los 24 meses fue más de 22 veces para los pacientes asignados al grupo activo frente a aquellos asignados al grupo control (OR=22,49; IC 95% 0,86-590,30;  $p=0,062$ ) (Figura 12). No se encontraron otras interacciones significativas en el resto de variables clínicas y cognitivas (autoestima, estima corporal, función ejecutiva, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y atención, presencia o no de síndrome metabólico y índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad).

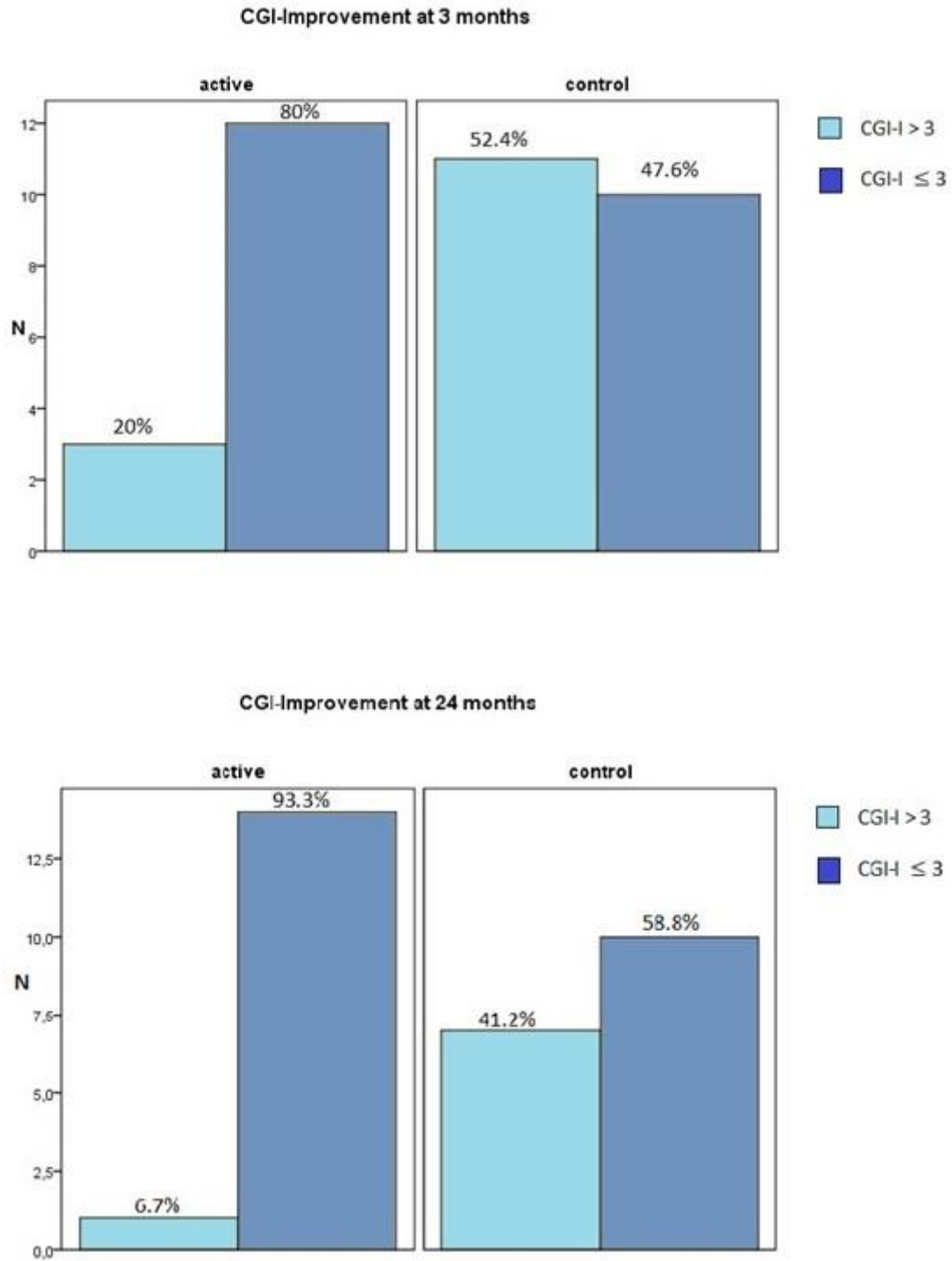


Figura 12. Proporción de pacientes de cada grupo con CGI mayor y menor o igual que tres, al cabo de tres meses y a los 24 meses de seguimiento.

#### 6.4.1.3. Variables de funcionalidad, calidad de vida y actividad física

Con respecto a las variables de funcionalidad, calidad de vida y actividad física se encontraron interacciones del grupo asignado con el tiempo de seguimiento, que resultaron significativas en la regulación identificada de la escala BREQ-2 ( $F=7,49$ ;  $p=0,002$ ). Así, los pacientes del grupo activo muestran una tendencia a un incremento en su regulación identificada a lo largo del estudio, mientras que los pacientes del grupo control muestran una tendencia opuesta (Figura 13).

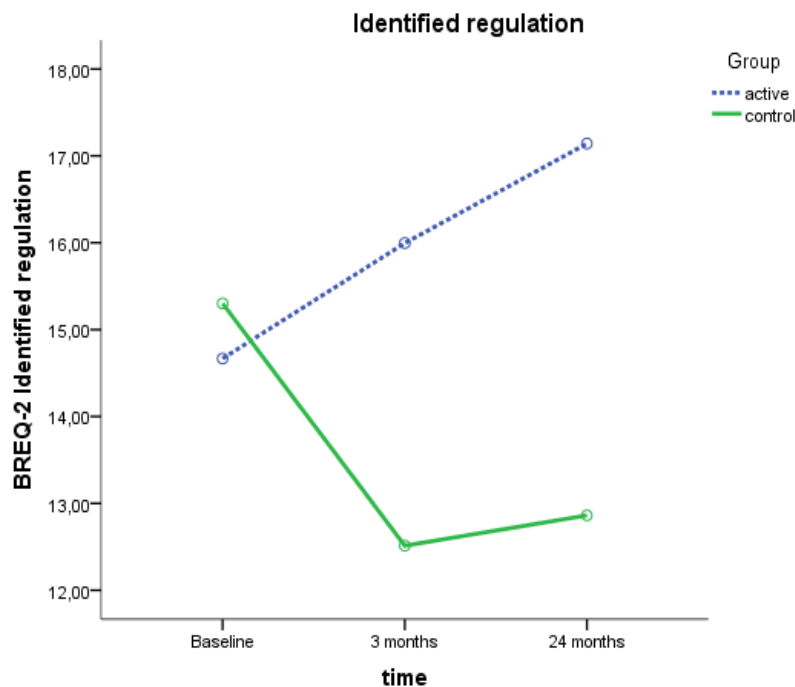


Figura 13. Variación de la puntuación de la regulación identificada medida con la escala BREQ-2 durante los 24 meses de seguimiento en ambos grupos.

Se observó que el cambio en la puntuación de la regulación identificada medido con la escala BREQ-2 a los tres meses con respecto a la puntuación basal fue estadísticamente significativo entre los grupos ( $F=6,04$ ;  $p=0,021$ ), de manera que el grupo activo aumentó 1,24 puntos de media en la regulación identificada ( $DE=0,88$ ) mientras que el grupo control perdió 1,93 puntos de media ( $DE=0,89$ ). A los 24 meses, el cambio en la regulación identificada con respecto a la puntuación basal también resultó significativo y de forma más marcada que a los tres meses ( $F=16,57$ ;  $p=0,001$ ), aumentando los



pacientes del grupo activo 2,47 puntos de media (DE=0,70), mientras que los pacientes del grupo control perdían de media 1,44 puntos (DE=0,9) (Figura 14)

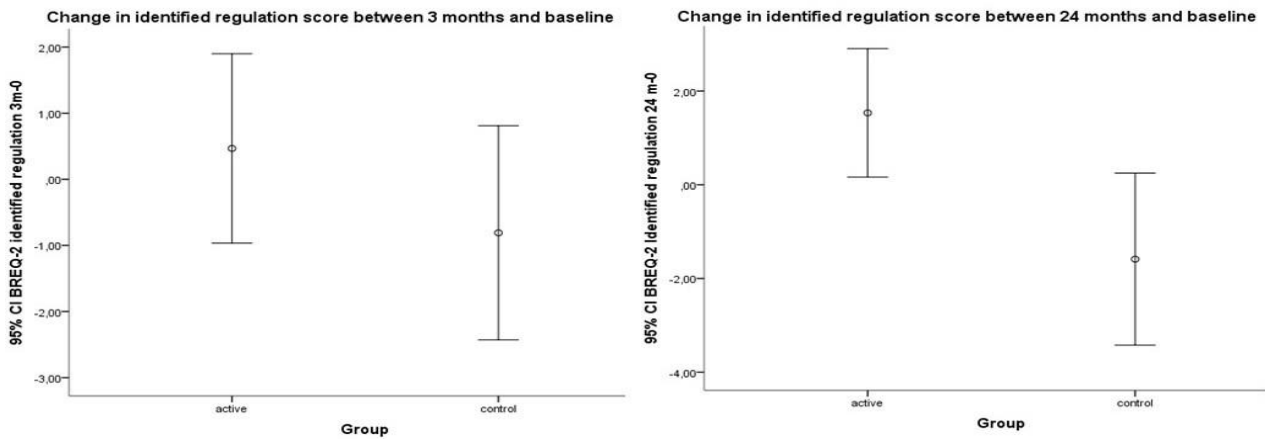


Figura 14. Cambios en la puntuación de la regulación identificada medida con la escala BREQ-2 a los tres y 24 meses con respecto a la puntuación basal en ambos grupos.

Sobre la regulación intrínseca medida también con la escala BREQ-2, se encontró una interacción significativa entre el tiempo y el grupo de aleatorización ( $F=5,97$ ;  $p=0,005$ ). Los pacientes del grupo activo muestran una tendencia al incremento en la regulación intrínseca a lo largo de todo el estudio, mientras que los pacientes del grupo control sufrían un descenso en la puntuación de la regulación intrínseca al cabo de tres meses, manteniendo esta puntuación durante el seguimiento (Figura 15).

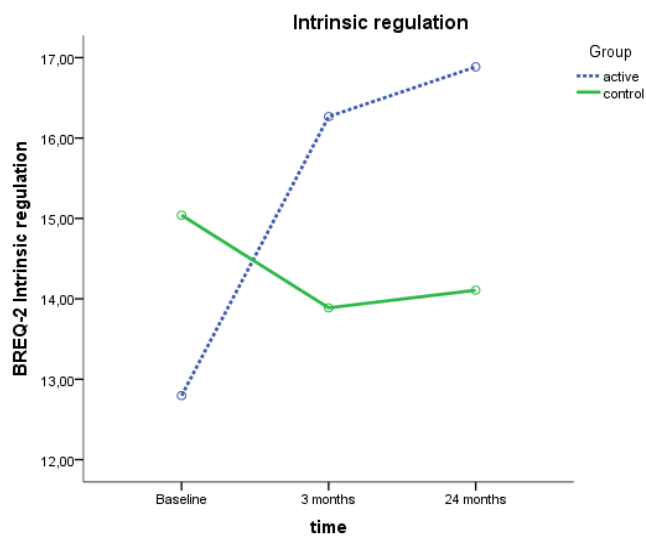


Figura 15. Variación de la puntuación de la regulación intrínseca medida con la escala BREQ-2 durante los 24 meses de seguimiento en ambos grupos.

Cuando se analizaron los cambios en la puntuación de la regulación intrínseca a los tres meses con respecto a la puntuación basal, se obtuvo una diferencia significativa ( $F=5,27$ ;  $p=0,031$ ), de forma que los pacientes del grupo activo aumentaron una media de 3,29 puntos ( $DE=1,06$ ) y los del grupo control disminuyeron una media de 0,16 puntos ( $DE=0,99$ ). A los 24 meses, la diferencia en el cambio de la puntuación de la regulación intrínseca resultó aún más marcada ( $F=5,98$ ;  $p=0,023$ ), aumentando los pacientes del grupo activo una media de 3,25 puntos ( $DE=0,93$ ) y disminuyendo los pacientes del grupo control una media de 0,68 puntos ( $DE=1,20$ ) (Figura 16).

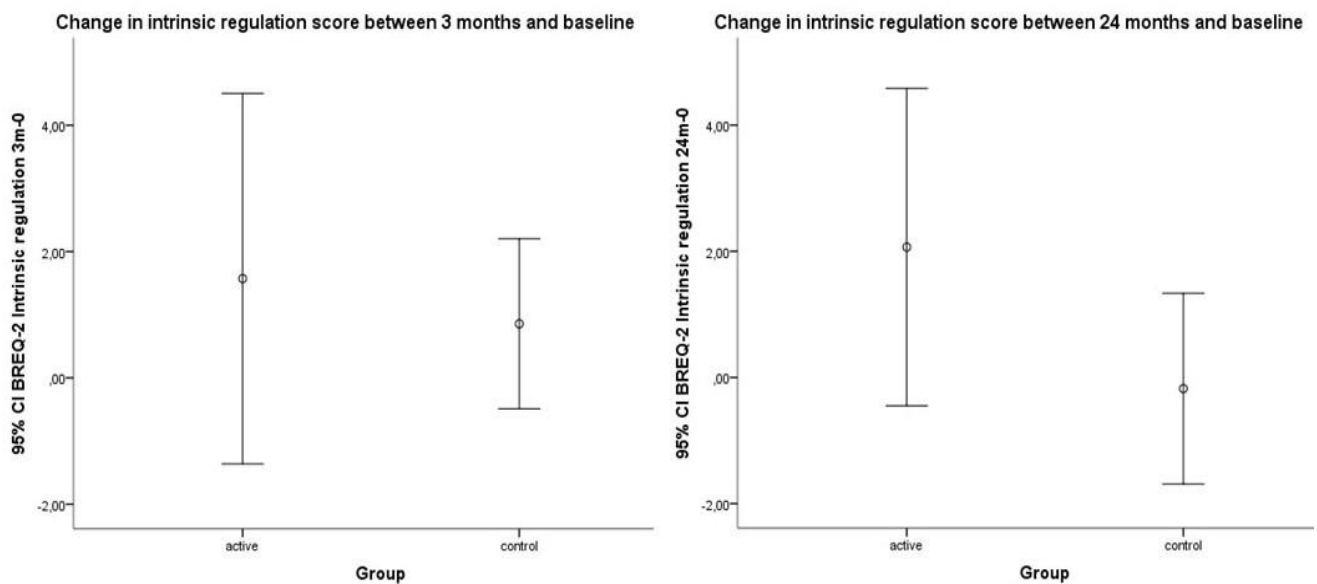


Figura 16. Cambios en la puntuación de la regulación intrínseca medida con la escala BREQ-2 a los tres y 24 meses con respecto a la puntuación basal en ambos grupos.

En relación al cuestionario de ejercicio en el tiempo de libre de Godin-Shephard, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ni interacción con el tiempo en los MET por semana. Sin embargo, cuando distinguimos los pacientes según sus patrones de la actividad física medidos con el cuestionario G-LTEQ se observó al cabo de tres meses que un 60% de los pacientes asignados al grupo experimental ( $N=9$ ) eran considerados “muy activos” (frente a los moderadamente e insuficientemente activos) y sólo un 15,8% de los pacientes del grupo control eran considerados “muy activos” ( $N=3$ ), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $\chi^2=7,17$ ;  $p=0,007$ ) (Figura 17). La regresión logística binomial mostró una probabilidad 63 veces superior de

considerar al paciente “muy activo” al cabo de tres meses si éste se encontraba en el grupo experimental con respecto a si el paciente se encontraba en el grupo control (OR=62,67; 95% IC= 2,96-1325,91; p=0,008). A los 24 meses, no hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes considerados “muy activos” pertenecientes a cada grupo ( $\chi^2=1,05$ ; p=0,306).

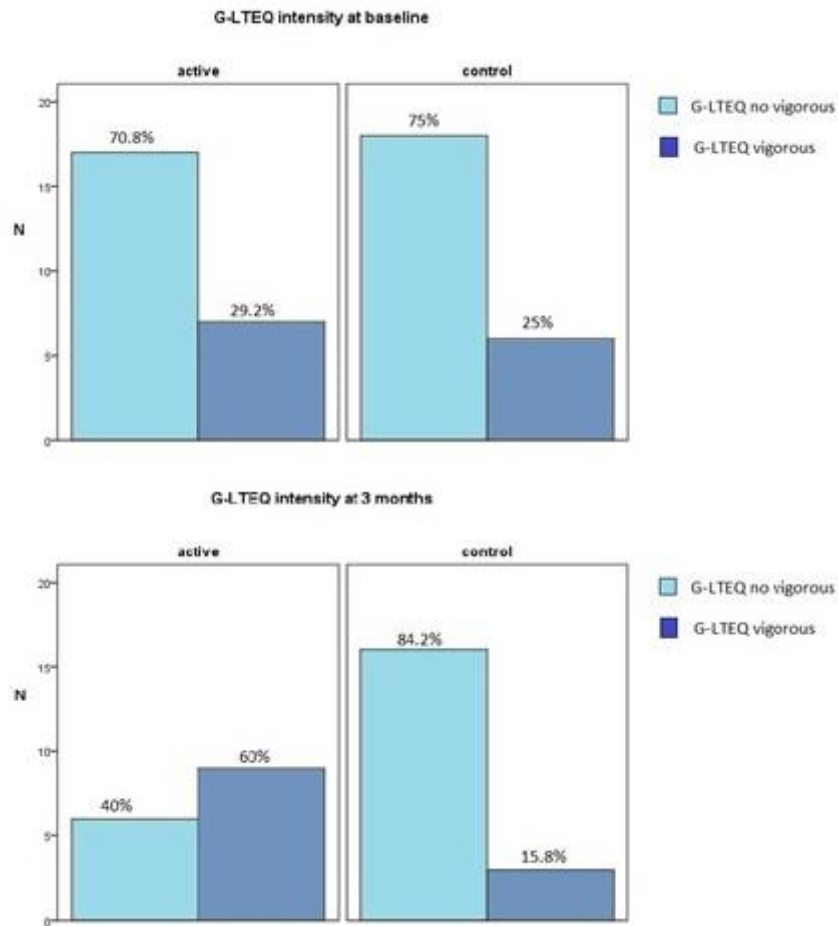


Figura 17. Proporción de pacientes de cada grupo considerados muy activos frente a aquellos no muy activos medidos con la G-LTEQ, al cabo de tres meses y a los 24 meses de seguimiento.

En cuanto a los datos extraídos de las pulseras inteligentes, se encontró una interacción del tiempo con el grupo de aleatorización significativa en el número medio de pasos diario medido con el podómetro ( $F=9,19$ ;  $p=0,006$ ). Así, los pacientes del grupo activo sufrían durante las 12 primeras semanas del estudio un incremento más acusado que los pacientes del grupo control (Figura 18).

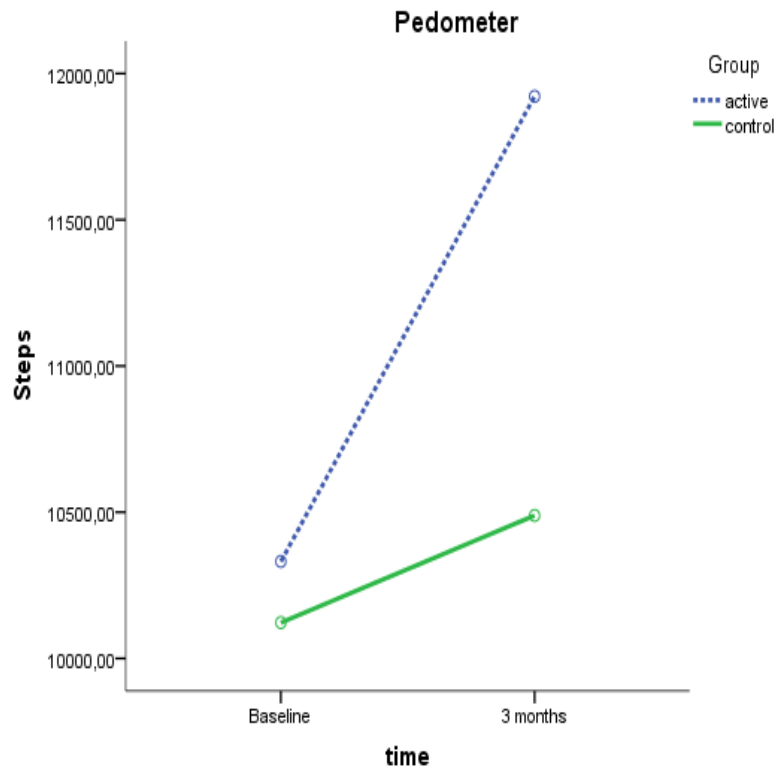


Figura 18. Variación en el número medio de pasos medidos con el podómetro durante los tres meses de seguimiento en ambos grupos.

La diferencia en los pasos medios diarios entre la semana posterior al fin de la intervención o semana 12 y la semana previa al inicio del estudio entre los grupos de aleatorización fue prácticamente significativa ( $F=4,17$ ;  $p=0,052$ ). El grupo que realizó la intervención aumentó de media 1590,48 pasos medios diarios ( $DE=407,07$ ) mientras que el grupo control aumentó una media de 366,20 pasos diarios ( $DE=412$ ) (Figura 19).

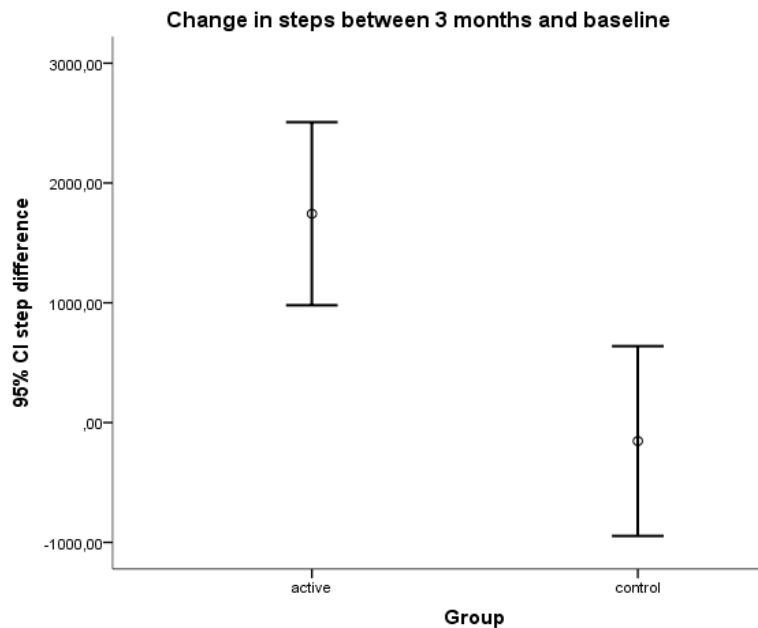


Figura 19. Cambio en el número medio de pasos a los tres meses con respecto al número de pasos medio basal en ambos grupos.

No se encontraron más interacciones tiempo x grupo ni diferencias significativas en el resto de variables de funcionalidad, calidad de vida y actividad física, aparte de las descritas (FAST, SF-36, MEDAS, IPAQ).

#### 6.4.2. INTERACCIÓN TIEMPO X GRUPO X SEXO

Se encontró una interacción significativa entre tiempo, grupo asignado y sexo respecto a la regulación intrínseca medida con la escala BREQ-2 ( $F=6,23$ ;  $p=0,004$ ). Así, al cabo de tres meses, las mujeres del grupo activo tendieron a mostrar un mayor incremento en la puntuación de la regulación intrínseca con respecto a la puntuación basal con un incremento medio de 7,64 ( $DE=2,59$ ) frente a las mujeres del grupo control que obtienen un incremento medio de 0,16 ( $DE=1,82$ ) ( $F=4,92$ ;  $p=0,077$ ). Al cabo de 24 meses, continuó la tendencia en la mejoría de la puntuación en la regulación intrínseca

en las mujeres que habían sido asignadas al grupo activo, con un incremento medio respecto a la puntuación basal de 5,90 puntos (DE= 2,59) frente a las mujeres asignadas al grupo control, con una disminución frente a la puntuación basal de una media de 1,43 puntos (DE=3,34) ( $F=2,09$ ;  $p=0,244$ ) (Figura 20).

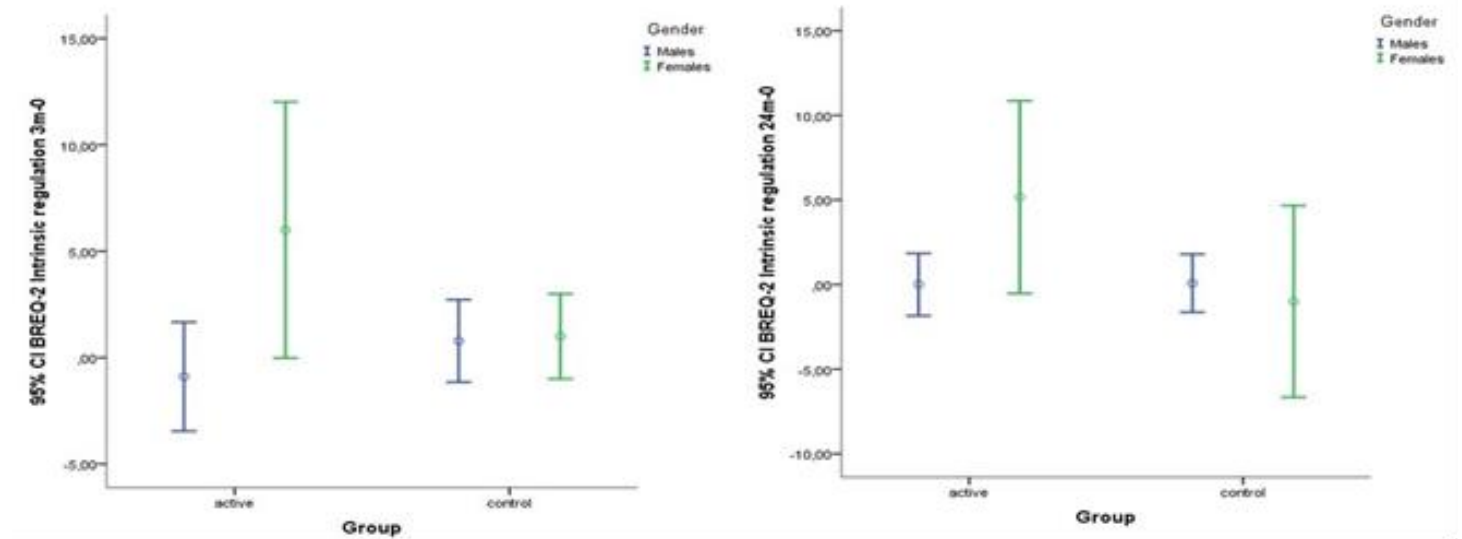


Figura 20. Interacción del sexo en el cambio en la puntuación de la regulación intrínseca medida con la escala BREQ-2 a los tres meses respecto a la puntuación basal y a los 24 meses respecto a la puntuación basal en ambos grupos.

No se encontraron otras interacciones significativas entre el tiempo, grupo y sexo en ninguna de las demás variables a estudio.

## 6.5 Análisis de supervivencia de los abandonos

Se realizó un análisis de supervivencia para comprobar si existían diferencias significativas en el tiempo de abandono tanto para los pacientes del grupo activo como para los del grupo control durante las 12 primeras semanas del estudio (es decir mientras duró la intervención). Se tuvieron en cuenta el número de abandonos antes y durante la intervención, ya que todos los abandonos que ocurrieron durante el seguimiento a 24 meses se cuantificaron en la visita T3, sin poder concretar en qué momento exacto entre los tres y los 24 meses tuvieron lugar.

Durante los tres primeros meses, nueve pacientes del grupo activo abandonaron el estudio, siendo el tiempo medio de abandono de 4,44 días (DE=2,03). En el grupo control, tres pacientes abandonaron el estudio y el tiempo medio de abandono fue de 23,33 días (DE=23,33); esta diferencia en el tiempo de abandono entre los grupos resultó significativa (Log rank=3,96; gl=1; p=0,046), abandonando antes los pacientes del grupo experimental que los del grupo control. Los pacientes del grupo activo abandonaban en momentos muy incipientes de la intervención (Figura 21).

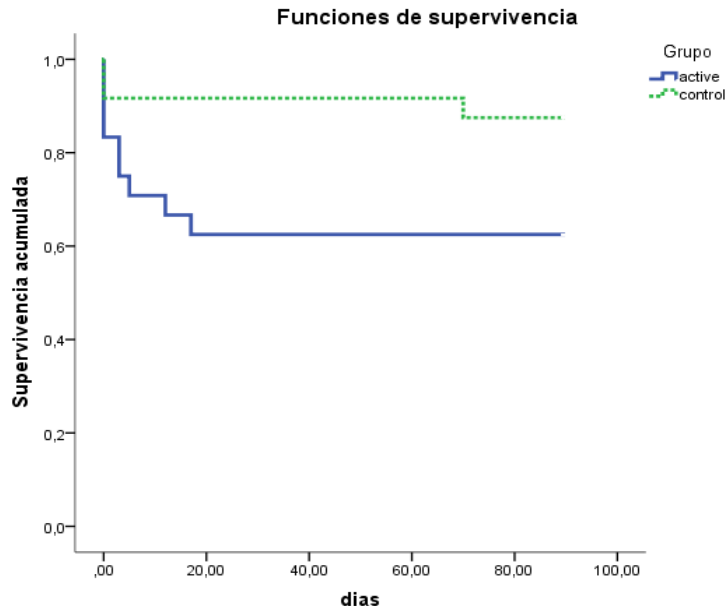


Figura 21. Gráfica de supervivencia de los pacientes durante los primeros tres meses del estudio.





## Resultados

	T1 Basal				T2 (12 semanas)				T3 (24 meses)				Grupo x Tiempo		Grupo x Tiempo x Sexo	
	Activo Media (ES)	Control Media (ES)	F	p valor	Activo Media (ES)	Control Media (ES)	F	p valor	Activo Media (ES)	Control Media (ES)	F	P valor	F	P valor	F	P valor
Peso (kg)	94,20 (3,46)	87,20 (4,25)	1,44	0,242	93,45 (3,45)	88,90 (4,24)	0,59	0,451	95,20 (3,39)	89,68 (4,16)	0,93	0,344	2,11	0,134	0,21	0,809
IMC (kg/cm <sup>2</sup> )	33,46 (0,95)	30,71 (1,16)	2,98	0,098	33,14 (0,95)	31,32 (1,17)	1,28	0,270	33,81 (0,86)	31,81 (1,06)	1,90	0,182	2,89	0,066	0,44	0,645
Perímetro abdominal (cm)	112,73 (2,79)	106,53 (3,43)	1,75	0,200	111,37 (2,79)	108,65 (3,43)	0,33	0,569	112,72 (2,53)	109,06 (3,11)	0,74	0,399	4,76	0,013*	0,80	0,454
TA sistólica (mmHg)	135,17 (5,12)	137,11 (6,29)	0,05	0,824	139,27 (4,45)	132,08 (5,46)	0,92	0,347	134,5 (4,61)	128,72 (5,66)	0,55	0,464	0,86	0,429	2,94	0,063
TA diastólica (mmHg)	87,31 (3,60)	80,03 (4,21)	1,44	0,243	85,87 (2,40)	82,08 (2,95)	0,88	0,359	84,84 (2,14)	80,73 (2,62)	1,30	0,266	0,33	0,723	2,16	0,127
Glucosa (mg/dl)	115,52 (8,20)	101,94 (10,08)	0,97	0,336	109,52 (10,76)	103,86 (13,22)	0,10	0,757	117,12 (9,65)	97,03 (11,86)	1,53	0,229	0,56	0,576	0,21	0,813
Triglicéridos (mg/dl)	151,98 (19,07)	145,43 (23,42)	0,04	0,840	128,79 (18,03)	142,75 (22,14)	0,21	0,650	176,99 (16,12)	174,24 (19,80)	0,01	0,920	0,30	0,742	1,99	0,148
HDL (mg/dl)	41,45 (2,64)	50,24 (3,25)	3,90	0,061	42,82 (2,89)	46,10 (3,56)	0,45	0,510	44,62 (2,61)	42,29 (3,20)	0,28	0,601	4,21	0,021*	0,88	0,423
LDL (mg/dl)	115,85 (11,04)	107,71 (13,55)	0,19	0,666	103,83 (15,86)	116,00 (19,47)	0,21	0,653	109,37 (12,86)	107,96 (15,79)	0,00	0,948	0,38	0,637	0,35	0,703
PANSS positiva	11,08 (1,20)	9,42 (1,46)	0,68	0,419	9,69 (1,17)	9,39 (1,43)	0,01	0,917	8,19 (0,97)	7,68 (1,19)	0,10	0,756	0,36	0,700	3,30	0,057
PANSS negativa	19,75 (1,55)	18,62 (1,88)	0,19	0,668	13,77 (1,60)	15,85 (1,95)	0,60	0,448	11,17 (1,58)	15,84 (1,92)	3,10	0,093	4,58	0,016*	0,45	0,642
Rosenberg (RSES)	39,34 (2,12)	30,20 (2,74)	0,05	0,817	31,49 (1,47)	30,00 (1,90)	0,34	0,566	31,91 (1,74)	32,10 (2,25)	0,00	0,950	0,27	0,764	2,36	0,107
ACCI	95,53 (2,67)	94,39 (3,46)	0,06	0,809	95,53 (2,67)	94,39 (3,46)	0,06	0,809	95,72 (2,57)	93,60 (3,32)	0,23	0,639	1,78	0,196	0,20	0,657
Función ejecutiva (TMT-B)	112,54 (17,89)	122,59 (22,58)	0,10	0,749	114,69 (19,43)	118,38 (24,53)	0,01	0,914	116,42 (19,93)	116,05 (25,15)	0,00	0,991	0,34	0,716	0,99	0,377
Velocidad de procesamiento (DSST)	7,41 (0,55)	7,38 (0,68)	0,00	0,974	8,35 (0,61)	7,79 (0,75)	0,32	0,580	8,75 (0,67)	8,36 (0,82)	0,12	0,729	0,27	0,761	0,19	0,830
Memoria de trabajo (Digit Span Test)	4,62 (0,48)	3,59 (0,59)	1,60	0,220	4,42 (0,36)	3,75 (0,44)	1,22	0,282	3,73 (0,32)	3,73 (0,40)	0,00	1,00	1,42	0,253	0,64	0,533
Atención (CPT)	19,64 (4,02)	15,93 (4,58)	0,33	0,574	17,82 (4,62)	6,80 (5,27)	2,19	0,155	22,37 (4,51)	7,75 (5,14)	4,05	0,060	3,28	0,071	0,71	0,498

## Resultados

	T1 Basal				T2 (12 semanas)				T3 (24 meses)				Grupo x Tiempo		Grupo x Tiempo x Sexo	
FAST total	41,24 (2,82)	39,97 (3,65)	0,07	0,799	35,15 (3,09)	36,88 (4,00)	0,10	0,750	33,56 (3,28)	34,54 (4,25)	0,03	0,865	0,25	0,776	0,38	0,689
FAST autonomía	6,11 (0,98)	3,67 (1,27)	2,06	0,166	4,18 (1,00)	3,35 (1,29)	0,23	0,636	4,17 (0,93)	3,51 (1,20)	0,17	0,687	0,72	0,493	0,48	0,619
FAST laboral	13,86 (1,24)	11,76 (1,61)	0,97	0,334	13,59 (1,14)	12,62 (1,47)	0,25	0,622	13,43 (1,36)	11,56 (1,76)	0,65	0,430	0,33	0,721	0,50	0,613
FAST cognitiva	9,56 (0,96)	8,73 (1,24)	0,26	0,618	9,08 (1,02)	7,57 (1,32)	0,75	0,397	7,74 (1,26)	6,63 (1,63)	0,26	0,612	0,18	0,835	1,56	0,222
FAST finanzas	1,60 (0,58)	1,95 (0,75)	0,12	0,729	1,42 (0,49)	1,24 (0,63)	0,05	0,831	1,74 (0,60)	1,32 (0,77)	0,17	0,688	0,45	0,641	0,15	0,860
FAST interpersonal	7,64 (1,19)	9,06 (1,54)	0,47	0,499	5,43 (1,12)	7,99 (1,44)	1,74	0,201	5,36 (0,98)	7,28 (1,26)	1,28	0,270	0,178	0,837	0,05	0,955
FAST ocio	3,58 (0,39)	3,48 (0,50)	0,02	0,888	2,24 (0,50)	3,16 (0,65)	1,12	0,301	1,90 (0,41)	3,32 (0,540)	3,88	0,062	2,19	0,124	2,78	0,074
BREQ-2 Desmotivación	7,54 (0,99)	6,96 (1,20)	0,12	0,728	4,90 (0,99)	6,32 (1,21)	0,74	0,400	5,93 (1,11)	6,71 (1,34)	0,18	0,675	1,79	0,180	0,22	0,803
BREQ-2 Regulación extrínseca	36,08 (1,39)	31,55 (1,80)	3,54	0,074	36,05 (2,24)	24,65 (2,88)	8,75	0,008**	35,55 (1,59)	26,64 (2,05)	10,47	0,004**	2,01	0,147	0,38	0,688
• Externa	11,60 (1,01)	8,77 (1,21)	2,88	0,105	11,85 (1,47)	6,02 (1,76)	5,78	0,026*	10,75 (1,28)	7,88 (1,53)	1,85	0,189	1,06	0,355	0,58	0,562
• Introyectada	9,61 (0,89)	7,48 (1,15)	1,91	0,181	9,08 (0,86)	6,30 (1,11)	3,50	0,075	8,29 (0,59)	6,01 (0,77)	4,90	0,038*	0,08	0,921	0,78	0,463
• Identificada	14,67 (0,76)	15,30 (0,98)	0,23	0,635	16,00 (0,78)	12,51 (1,00)	6,65	0,018*	17,14 (0,93)	12,86 (1,20)	7,03	0,015*	7,49	0,002**	1,68	0,198
BREQ-2 Regulación intrínseca	12,80 (1,39)	15,04 (1,66)	0,93	0,346	16,27 (1,29)	13,89 (1,54)	1,21	0,283	16,88 (1,40)	14,11 (1,67)	1,41	0,249	5,97	0,005**	6,23	0,004**
BES	85,56 (5,41)	93,42 (6,81)	0,75	0,393	64,83 (10,00)	77,94 (12,57)	0,61	0,440	68,79 (10,72)	61,56 (13,47)	0,16	0,691	1,03	0,363	0,35	0,705
• Apariencia	27,64 (2,30)	32,09 (2,89)	1,32	0,257	20,96 (3,68)	26,80 (4,63)	0,89	0,352	22,46 (3,84)	21,30 (4,83)	0,03	0,859	0,90	0,412	0,23	0,795
• Peso	23,20 (1,65)	24,84 (2,07)	0,35	0,557	18,86 (2,81)	20,36 (2,54)	0,10	0,753	19,13 (3,04)	14,74 (3,83)	0,73	0,397	1,50	0,231	0,61	0,545
• Atribución	34,72 (2,32)	36,50 (2,92)	0,21	0,652	25,01 (3,89)	30,79 (4,89)	0,78	0,382	27,20 (4,32)	25,51 (5,43)	0,005	0,818	0,73	0,485	0,30	0,739
MEDAS	6,78 (0,60)	8,11 (0,73)	1,76	0,198	7,60 (0,51)	8,76 (0,63)	1,80	0,193	7,10 (0,60)	7,42 (0,74)	0,10	0,157	0,47	0,629	0,20	0,818
G-LTEQ	18,92 (3,27)	15,01 (4,26)	0,47	0,500	26,61 (2,82)	17,93 (3,68)	3,11	0,093	24,35 (2,79)	19,66 (3,63)	0,93	0,346	0,60	0,551	1,82	0,175

## Resultados

	T1 Basal				T2 (12 semanas)				T3 (24 meses)				Grupo x Tiempo		Grupo x Tiempo x Sexo	
IPAQ (MET)	1451,52 (441,60)	2236,54 (558,51)	1,09	0,307	2005,37 (391,44)	2299,03 (495,07)	0,19	0,663	1837,86 (382,81)	2033,73 (484,16)	0,09	0,766	0,47	0,628	0,82	0,448
SF-36 salud física	48,53 (5,49)	64,25 (6,75)	2,89	0,103	55,87 (5,89)	73,31 (7,24)	3,08	0,093	57,94 (5,32)	68,61 (6,53)	1,42	0,246	0,52	0,598	2,23	0,119
SF-36 salud mental	49,04 (5,04)	65,86 (6,19)	3,64	0,060	56,32 (6,26)	75,08 (7,69)	3,16	0,089	55,44 (5,61)	72,93 (6,89)	3,43	0,077	0,08	0,926	1,46	0,243
Podómetro	10331,48 (6023,03)	10122,43 (630,83)	0,05	0,822	11921,97 (746,99)	10488,63 (756,36)	1,70	0,204	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Sin datos	9,19	0,006**	1,20	0,284

ACCI: *Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index*; BES: *Body Esteem Scale*; BREQ-2: *The Behavioral Regulation in Exercise Questionnaire*; CPT: *Continuous Performance Test*; DSST: *Digit Symbol Substitution Test*; ES: *Error Estándar*; FAST: *Functioning Assesment Short Test*; G-LTEQ: *Godin-Shephard Leisure Time Exercise Questionnaire*; HDL: *High Density Lipoprotein*; IMC: *Indice de Masa Corporal*; LDL: *Low Density Lipoprotein*; MEDAS: *Mediterranean Diet Adherence Screener*; MET: *Equivalente Metabólico*; PANSS: *Positive and Negative Syndrome Scale*; RSES: *Rosenberg Self-Esteem Scale*; SF-36: *Short-Form-36*; TA: *Tensión Arterial*; TMT: *Trail Making Test*

\*:  $p \leq 0,05$

\*\*  $p \leq 0,01$

Tabla 4. Efectos del grupo de intervención y del tiempo en las variables antropométricas, metabólicas, clínicas, cognitivas y de funcionalidad, calidad de vida y actividad física.

## Resultados

Variable	Grupo		Estadísticos			Regresión logística para la influencia del grupo activo		
	Activo N (%)	Control N (%)	$\chi^2$	gl	p valor	OR	95% CI	p valor
No SMet a las 12 semanas	5 (33,3)	4 (19)	0,95	1	0,329	4,469	0,593 – 33,665	0,146
No SMet a los 24 meses	5 (33,3)	3 (16,7)	1,24	1	0,266	5,040	0,513 – 49,488	0,161
CGI-I $\leq 3$ a las 12 semanas	12 (80)	10 (47,6)	3,86	1	0,049*	11,462	1,421 – 92,440	0,022*
CGI-I $\leq 3$ a los 24 meses	14 (93,3)	10 (58,8)	5,06	1	0,024*	22,490	0,857 – 590,300	0,062
G-LTEQ muy activo al inicio	7 (29,2)	6 (25,0)	0,10	1	0,745	4,150	0,707 – 24,380	0,115
G-LTEQ muy activo a las 12 semanas	9 (60)	3 (15,8)	7,17	1	0,007**	62,670	2,962 – 1325,907	0,008**
G-LTEQ muy activo a los 24 meses	5 (33,3)	3 (17,6)	1,05	1	0,306	9,109	0,768 – 109,549	0,080

CGI-I  $\leq 3$ : Impresión Clínica Global-mejoría ( $\leq 3$  significa algún grado de mejoría); gl: grados de libertad; G-LTEQ: *Godin-Shephard Leisure Time Exercise Questionnaire*; OR: *Odds Ratio*; SMet: Síndrome Metabólico;  $\chi^2$ : Chi-cuadrado de Pearson.

\*:  $p \leq 0.05$

\*\*  $p \leq 0.01$

Tabla 5. Influencia del grupo asignado en las variables categóricas a los tres y 24 meses.

## **7.DISCUSIÓN**



## 7.1. Síntesis de los principales resultados

El objetivo principal de esta investigación fue evaluar la efectividad de un tratamiento combinado basado en ejercicio aeróbico y psicoeducación en dieta y estilo de vida sobre un amplio abanico de variables de salud física (incluyendo parámetros antropométricos y metabólicos), salud mental (englobando sintomatología clínica, así como dominios cognitivos), calidad de vida, funcionalidad y actividad física en una muestra de 48 pacientes en régimen ambulatorio con trastornos del espectro de la esquizofrenia (SSD, por su siglas en inglés: *schizophrenia spectrum disorders*) que además cumplieran criterios clínicos de síndrome metabólico (SMet) según la definición del NCEP-ATP-III (Grundy et al., 2004).

En resumen, encontramos un beneficio general a favor de la realización durante 12 semanas de una intervención combinada en el perímetro abdominal, la sintomatología negativa, la impresión clínica global, la autodeterminación asociada al ejercicio físico, el patrón de actividad física y el número medio de pasos diario en los pacientes del grupo experimental que completaron esta primera fase del estudio, con respecto a los pacientes del grupo control, es decir, aquellos que continuaron con su tratamiento psiquiátrico y psicológico habitual en la unidad de salud mental. El beneficio se mantuvo en el tiempo al cabo de 24 meses de seguimiento naturalístico, aunque con menor significación estadística que a las primeras 12 semanas en cuanto al perímetro abdominal, la sintomatología negativa y el cambio en la impresión clínica global; sin embargo, la mejoría de la autodeterminación fue más marcada al cabo de 24 meses que tras las primeras 12 semanas; en cambio, en el seguimiento a largo plazo, el beneficio desapareció para el patrón “muy activo” de actividad física. También debe resaltarse una mejoría significativa en los niveles de HDL colesterol al cabo de 24 meses en el grupo activo con respecto al grupo control, que no se encontró a corto plazo (tres meses).

## 7.2. Efectos post-intervención

### 7.2.1. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y METABÓLICAS

La disminución en el perímetro abdominal a favor de los pacientes que realizaron la intervención durante 12 semanas es un resultado muy relevante ya que el perímetro

abdominal se correlaciona directamente con la adiposidad visceral y se sugiere como un potente marcador del SMet en la práctica clínica, incluso por encima del IMC, por presentar una correlación más fuerte con otros factores de riesgo cardiovascular (Janssen et al., 2004; Lemieux et al., 1996) y puede considerarse también un indicador más robusto de calidad de vida que el IMC (Faulkner et al., 2007). Por lo tanto, a pesar de no encontrar diferencias significativas en la glucemia en nuestra muestra, una disminución del perímetro abdominal podría mejorar la tolerancia a la glucosa, ya que la obesidad troncular se asocia con una mayor resistencia a la insulina y otras anomalías metabólicas (Henderson et al., 2005; Newcomer, 2009; Newcomer et al., 2002)

La disminución en el perímetro abdominal encontrada en los pacientes de este estudio después de realizar una intervención combinada sobre ejercicio físico y psicoeducación para la salud con respecto a los pacientes que continuaron el tratamiento habitual está en concordancia con los hallazgos de un reciente metaanálisis realizado por nuestro grupo de investigación basado en 60 estudios sobre intervenciones no farmacológicas para la salud en población SSD (Fernández-Abascal et al., 2021), en el que se encontró un tamaño de efecto moderado ( $g=-0,77$ ) en cuanto a la reducción del perímetro abdominal principalmente entre aquellos estudios que estaban basados en intervenciones combinadas de ejercicio más psicoterapia, aunque sólo pudieron incluirse en este subanálisis tres estudios que contemplaban un abordaje combinado. Por otra parte, el tamaño del efecto en el cambio en el perímetro abdominal tras la intervención fue cercano a cero para los estudios que aplicaban sólo una única técnica, bien ejercicio físico o bien psicoterapia, indicando esto que, a nivel del perímetro abdominal, no existían diferencias entre los pacientes que realizaban la intervención y los que no participaban en ella. Por lo tanto, una intervención combinada parece la mejor opción de intervención sobre el perímetro abdominal en pacientes con SSD.

Resulta interesante destacar que, a pesar de esta reducción en el perímetro abdominal tras la intervención, en esta tesis no se obtuvieron resultados positivos con respecto al peso y al IMC, a diferencia de otros estudios con un diseño similar, basados en tratamiento combinado en pacientes ambulatorios (Brown et al., 2014; Jean-Baptiste et al., 2007; Poulin et al., 2007). Una explicación posible es la intensidad y duración de la psicoterapia empleada. Así, el estudio de Jean-Baptiste empleó 16 sesiones de terapia nutricional conductual, con incentivación económica, impartidas por un experto en nutrición, con frecuencia semanal, sobre la adquisición y preparación de alimentos



saludables (Jean-Baptiste et al., 2007), añadida a la intervención con ejercicio físico. El estudio de Poulin, por otra parte, usó guías clínicas estandarizadas de nutrición (Poulin et al., 2007), mientras que el del grupo de Brown incluyó un tratamiento psicoterapéutico más intensivo durante las 12 primeras semanas, seguido de sesiones de psicoterapia de mantenimiento, de manera intermitente, durante un año (Brown et al., 2014). En cambio, en nuestro estudio, la psicoterapia fue más breve y menos estructurada, consistiendo en una única sesión de psicoeducación en dieta y estilo de vida en la semana 6 de la intervención, seguramente un tiempo insuficiente para que los pacientes puedan comprender el papel de la nutrición como un objetivo terapéutico vital en la prevención de muchos factores de riesgo cardiovascular.

Por otra parte, el marco terapéutico donde se lleva a cabo la intervención también puede influir en las diferencias encontradas entre los distintos estudios. El entorno hospitalario podría ejercer un mayor control externo sobre la nutrición y los hábitos alimentarios de los pacientes, propiciando una intervención multidisciplinar más individualizada (Ward et al., 2015) que podría reducir también el peso y el IMC al monitorizar de manera más intensiva la ingesta calórica, pero, sin embargo, estos beneficios no parecen mantenerse durante el seguimiento a largo plazo (Melamed et al., 2008).

El hecho de no encontrar un beneficio significativo sobre el peso y el IMC en el grupo activo de nuestra muestra podría, en parte, explicarse por las características especiales de la misma, ya que existía una mayor proporción de pacientes que tomaban antipsicóticos con riesgo alto para la ganancia ponderal (olanzapina y clozapina) en el grupo experimental (45,8%) con respecto a los controles (16,7%), a pesar de que esta diferencia no fue significativa, y de que en ambos grupos el IMC indicó la presencia de obesidad ( $\geq 30\text{Kg/m}^2$ ).

En cuanto a los parámetros bioquímicos (glucosa, HDL colesterol, LDL colesterol y triglicéridos) no encontramos diferencias significativas en cuanto a los grupos del estudio. Estos resultados están en concordancia con la mayoría de los estudios de diseño similar que analizan estas variables, sin encontrar diferencias sustanciales entre los grupos de intervención y control (Fernández-Abascal et al., 2021), a excepción del estudio de Wu, que encontró una disminución significativa en los triglicéridos, que a pesar de emplear una intervención combinada similar a la nuestra, se desarrolló en el

medio hospitalario, con las peculiares características del mismo, anteriormente mencionadas (Wu et al., 2007).

En cuanto a cambios en la presión arterial, nuestra intervención no dio lugar a una diferencia significativa en cifras tensionales, con respecto al grupo control. A pesar de que los beneficios del ejercicio físico para la prevención y control de la hipertensión arterial están altamente demostrados (Whelton et al., 2002), la reducción del IMC parece ser un predictor importante en la bajada de las cifras de tensión arterial (Wilsgaard et al., 2000). En nuestro estudio, no se ha conseguido reducir ninguno de estos dos indicadores. Como ya se ha comentado, una psicoterapia más estructurada en cuanto a contenido y prolongada en el tiempo, realizada por un experto en nutrición, enmarcada en un entorno multidisciplinar, podría conseguir un mayor beneficio sobre el IMC y, de igual manera, sobre la presión arterial (Houle et al., 2014).

Tampoco se han obtenido resultados significativos en cuanto al cambio en el porcentaje de pacientes con síndrome metabólico antes y después de la intervención con respecto al cambio en el grupo control, si bien, este era un objetivo muy ambicioso, ya que este diagnóstico está constituido por un conjunto de criterios bioquímicos y antropométricos, de los cuales sólo se ha conseguido mejorar el perímetro abdominal. Consecuentemente, el riesgo cardiovascular continuó siendo el mismo después de tres meses en ambos grupos.

### 7.2.2. VARIABLES CLÍNICAS Y COGNITIVAS

Nuestros resultados arrojan una mejoría significativa sobre la sintomatología negativa de la psicosis en el grupo que realizó la intervención con respecto al grupo control, al cabo de tres meses, pero no se evidenciaron cambios significativos en cuanto a la sintomatología positiva. Según los hallazgos del metaanálisis de nuestro grupo, para la mejoría de la sintomatología negativa, se ha demostrado que tanto las intervenciones combinadas ( $g=-0,54$  en un total de dos estudios) como las basadas sólo en ejercicio físico ( $g=-0,60$  en un total de 7 estudios) presentan un tamaño del efecto moderado a favor de la intervención en los dos casos; resulta destacable que los estudios con intervenciones meramente psicoterapéuticas sobre hábitos de vida y salud no se encontró una mejoría sobre la sintomatología negativa ( $g=0,08$ ) (Fernández-Abascal et al., 2021). En cuanto a la intensidad del ejercicio físico, nuestro metaanálisis demostró que puede ser un factor de influencia en los resultados de la dimensión negativa, de

manera que las intervenciones basadas en ejercicio aeróbico ligero no mostraron un efecto significativo sobre dicha sintomatología; y, por el contrario, la aplicación de programas de ejercicio aeróbico moderado/vigoroso demostró una mejoría considerable de la misma. En cuanto al marco de intervención, el beneficio sobre los síntomas negativos parece ser mayor en los pacientes ambulatorios (Kang et al., 2016) que en los que permanecen ingresados (Oertel-Knöchel et al., 2014). Es posible que el mismo hecho de acudir a un lugar público y el formato grupal mejore el funcionamiento social (Worswick et al., 2018), ayude a desarrollar el sentido de relación (Stanton and Happell, 2014) y consecuentemente disminuya la sintomatología negativa de los pacientes. En el caso de la intervención desarrollada en la presente tesis, se cumplen ambos criterios, una intensidad de ejercicio aeróbico moderada, con formato grupal y el desarrollo en el medio ambulatorio, lo que justificaría la mejoría encontrada sobre los síntomas negativos.

Una de las posibles vías con las que el ejercicio aeróbico puede mejorar los síntomas negativos sería el aumento de la concentración de niveles del fármaco, al modificar la farmacocinética de los antipsicóticos, por ejemplo, cambiando su volumen de distribución o reduciendo su eliminación (Khazaeinia et al., 2000). Pero hay otros estudios que respaldan que el ejercicio físico puede mejorar directamente los síntomas negativos a través de mecanismos neurotróficos, favoreciendo la síntesis y liberación de BDNF (Kimhy et al., 2015) y de mecanismos neuroprotectores, aumentando el volumen del hipocampo en los pacientes con SSD (Pajonk et al., 2010). Por lo tanto, si en futuros estudios se validase una mejoría mantenida en la sintomatología negativa con determinadas modalidades de ejercicio físico, sería un paso importante para el tratamiento de los síntomas negativos, ante la escasa eficacia demostrada por los antipsicóticos actuales hasta la fecha (Mueser et al., 2013).

En cuanto a los síntomas positivos, en esta tesis no se ha encontrado una mejoría estadísticamente significativa dependiente del grupo de aleatorización. Esta falta de efecto puede deberse a que uno de los criterios de exclusión fue el presentar descompensaciones psicopatológicas, lo que indica que nuestra muestra estaba constituida por pacientes estabilizados, sin sintomatología positiva activa.

Los resultados en el cambio en la impresión clínica global, medida con la escala CGI, después de la intervención demuestran una clara influencia del grupo, siendo la probabilidad de presentar algún grado de mejoría hasta 12 veces mayor en la evaluación

de los tres meses en aquellos pacientes que pertenecían al grupo activo, con respecto a los que fueron asignados al grupo control. Por lo tanto, el papel del ejercicio físico ha demostrado una mejoría sobre los síntomas negativos en pacientes con SSD (Dauwan et al., 2016), y esto se traduce en una mejora en su calidad de vida (Viljoen and Roos, 2020). Por otra parte, la realización habitual de ejercicio físico también puede mejorar las comorbilidades físicas, y estos hallazgos podrían justificar por sí mismos una percepción de mejoría en la impresión clínica global del paciente.

A nivel cognitivo no se encontró un beneficio significativo a favor de nuestra intervención combinada de ejercicio físico y psicoterapia. A pesar de que el ejercicio físico podría ser considerado una terapia complementaria para la mejora de la psicopatología, los efectos sobre los dominios cognitivos resultan ser más imprecisos, ya que, de manera general, las intervenciones de ejercicio físico aeróbico no parecen arrojar cambios significativos, a pesar de no haber suficientes estudios para concluir esto de manera sólida (Dauwan et al., 2016). De hecho, las modalidades de ejercicio físico que más podrían contribuir a la cognición y que muestran resultados más consistentes son aquellas que combinan movimiento con control mental, como yoga o *Tai-chi*, al fomentar la atención plena y la planificación del movimiento (Melbourne Academic Mindfulness Interest Group, 2006; Sabe et al., 2019)

No se apreciaron diferencias significativas a favor de la intervención en cuanto a la autoestima en general ni a la estima corporal. Si bien, debe destacarse que ambos grupos partían de valores que indicaban una autoestima elevada, con puntuación en la escala de Rosenberg de 30 a 40 puntos, por lo que no era de esperar una diferencia sustancial durante este estudio.

### 7.2.3. VARIABLES DE FUNCIONALIDAD, CALIDAD DE VIDA Y ACTIVIDAD FÍSICA

Se encontró un beneficio a favor de la autodeterminación para la realización de ejercicio físico. Así, los pacientes que realizaron 12 semanas de intervención combinada experimentaron una mejoría significativa en la regulación identificada y en la regulación intrínseca, a las que se denomina, conjuntamente, “motivación autónoma”, que según la teoría de la autodeterminación, se considera el marco teórico para la investigación de la motivación en el ejercicio físico (Deci and Ryan, 2000). Este hecho va a suponer un resultado positivo de la salud conductual de los pacientes con SSD del

grupo activo, porque se ha conseguido con la intervención promover que la actividad física que han realizado la hayan vivido como algo placentero y se hayan involucrado de forma intrínseca, lo que representa un resultado más positivo que un incremento de la motivación extrínseca, que es la guiada por factores externos.

Las personas con SSD a menudo exhiben una motivación limitada para participar en actividades físicas y mantener un estilo de vida activo, por lo que unos niveles más altos de la motivación autónoma, autoeficacia y disposición para el ejercicio se relacionan positivamente con un aumento de la actividad física (Vancampfort et al., 2015a, 2013b). Por lo tanto, la motivación autónoma puede aportar un gran valor en la adquisición y mantenimiento de conductas que promueven la salud en personas con SSD (Vancampfort et al., 2014). En nuestro caso también se encontró una mejoría de los síntomas negativos, y la presencia de los mismos se correlaciona de forma directa con una menor motivación autónoma hacia la actividad física (Vancampfort et al., 2012a). Por lo tanto, los resultados de nuestro programa mejoraron tanto los síntomas negativos como la falta de motivación hacia la actividad física, lo que podría traducirse en una previsible mejoría de la salud, tanto física como mental (Rosenbaum et al., 2014).

El diseño y características de nuestro programa de intervención combinada de ejercicio y psicoterapia en cuidados para la salud ha sido impartido por un instructor cualificado (licenciado en educación física y psicopedagogo) y ha incluido los tres constructos psicológicos que, según la teoría de la autodeterminación, son necesarios para la adquisición de la motivación autónoma (Vansteenkiste et al., 2010), es decir, la autonomía, la competencia y las relaciones. Así, se ha facilitado la autonomía sobre la actividad física (sensación de libertad psicológica al realizar la actividad), ofreciendo información relevante para cambiar conductas con mensajes de apoyo; al mismo tiempo, se ha fomentado la competencia (es decir, la capacidad para alcanzar los resultados deseados), al adaptarse las sesiones a las capacidades de los participantes de manera individualizada, pero dentro del contexto grupal, reforzando de forma positiva los logros y éxitos alcanzados en cada una de las sesiones; por último, también se han favorecido las relaciones sociales (el estar socialmente conectado) al desarrollarse en un formato grupal, aumentando los sentimientos de afinidad y disminuyendo los de aislamiento, favoreciéndose el apoyo y el estímulo de los compañeros que participaban en el programa.

Al cabo de 12 semanas se encontró también un cambio en el patrón de la actividad física durante el tiempo libre, de manera que la proporción de pacientes con un patrón “muy activo” de actividad en su tiempo libre fue significativamente mayor en el grupo de intervención con respecto a la proporción de pacientes “muy activos” en su tiempo libre del grupo control. Esto implica que los pacientes sometidos a un programa que incluya actividad física podrían transferir ese patrón a su vida personal y tiempo de ocio. El hecho de que la intervención de este estudio se haya basado principalmente en actividad física aeróbica en forma de caminatas ayuda a que se pueda extrapolar con más facilidad a la actividad realizada en el resto del tiempo por los pacientes, ya que está comprobado que el método de desplazamiento preferido de las personas con esquizofrenia es el caminar (Vancampfort et al., 2013a). También se incrementó significativamente el número de pasos diarios medidos con la pulsera inteligente en aquellos pacientes que estuvieron asignados al grupo de intervención respecto al grupo control, al cabo de las 12 semanas. Parece ser que aquellos estudios que realizan intervenciones de ejercicio físico (Ryu et al., 2020) consiguen un incremento mayor en la cantidad diaria de pasos que aquellos basados en intervenciones psicoeducativas (Beebe et al., 2011). Es congruente que se encuentren beneficios en el número medio de pasos diarios en las intervenciones combinadas de ejercicio físico y psicoterapia, ya que los pacientes podrían transferir estos cambios de conducta en patrones de hábito.

Por otra parte, nuestros resultados no arrojan beneficios en función del grupo a nivel de la adherencia a la dieta mediterránea. Quizás, como ya se ha mencionado, la psicoeducación impartida en sólo una sesión no fue suficiente para incrementar cambios sustanciales en la dieta, mientras que la entrevista motivacional podría ser más eficaz, al fomentar el cumplimiento de las recomendaciones dietéticas, así como la autonomía de los hábitos de alimentación saludable (Martins and McNeil, 2009).

Tampoco hemos encontrado resultados significativos a nivel de la funcionalidad y la calidad de vida a favor de la intervención. Mejoras en la funcionalidad encontradas en otros estudios, están muy asociadas a mejoras en los dominios cognitivos, hallazgo que tampoco hemos podido replicar en el presente trabajo. Debe destacarse, que al igual que ocurría en la cognición, el beneficio sobre la calidad de vida y la funcionalidad es habitualmente mayor en los ejercicios basados en el control mental como el yoga (Dauwan et al., 2016) por su potencial para reducir el estrés y fomentar el bienestar físico y mental (Visceglia and Lewis, 2011). Además, la duración media de la

enfermedad en nuestra muestra fue de cerca de 20 años de evolución, lo que representa una marcada cronicidad que podría limitar la mejora en el funcionamiento diario a pesar de las intervenciones impartidas.

### **7.3. Efectos a largo plazo**

#### 7.3.1. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y METABÓLICAS

El beneficio obtenido en la disminución del perímetro abdominal en el grupo de intervención al finalizar la misma se mantiene durante el seguimiento a largo plazo (aunque la diferencia es menos significativa entre los grupos), lo que resulta importante desde el punto de vista cardiovascular. No existen muchos estudios en la literatura con medición del perímetro abdominal a largo plazo una vez finalizada una intervención; sin embargo, entre los existentes, parece que son aquellas intervenciones basadas en psicoterapia de cualquier tipo (psicoeducación, cognitivo, conductual, entrevista motivacional, etc) las que consiguen un mantenimiento más duradero del efecto sobre el perímetro abdominal y otros parámetros antropométricos (Cordes et al., 2014; McKibbin et al., 2010). De todo esto se concluye que la psicoterapia tiene un papel incluso más importante que la actividad física en el mantenimiento a largo plazo de los logros y por ello, creemos muy recomendable que se incluya en todos los programas que fomenten cambios en el estilo de vida.

Con respecto a las variables metabólicas es destacable que se encontró una mejoría (es decir, un aumento) de los niveles de HDL colesterol en el grupo activo frente al grupo control a los 24 meses con respecto a los valores iniciales, y curiosamente, este cambio no fue significativo entre ambos grupos inmediatamente después de la intervención. Esto puede ser debido a que los cambios en los hábitos a veces no se reflejan a corto plazo y a que posiblemente se haya adquirido una mayor conciencia de práctica de ejercicio físico regular. Asimismo, al cabo de 12 semanas, en el grupo de intervención se obtuvo una reducción significativa en el perímetro abdominal con respecto al cambio en el perímetro abdominal del grupo control, y esta diferencia se mantuvo en el tiempo. Estos hallazgos pueden relacionarse pues la pérdida de grasa abdominal contribuye a largo plazo a un incremento en los niveles de HDL colesterol (Duvivier et al., 2013). Estos resultados pueden ser indicadores de una mejora de la salud física de los

pacientes, ya que los niveles de HDL colesterol son inversamente proporcionales al riesgo cardiovascular aterosclerótico, independientemente del nivel sérico de LDL colesterol (Barter et al., 2007; Nicholls et al., 2007).

### 7.3.2. VARIABLES CLÍNICAS Y COGNITIVAS

La mejoría alcanzada en la sintomatología negativa en el grupo de intervención al finalizar el programa se mantiene (aunque la diferencia es menos significativa) durante el seguimiento a largo plazo, lo que está en consonancia con hallazgos previos (Fernández-Abascal et al., 2021). Basándonos en la hipótesis de la disfunción del glutamato y su papel sobre los síntomas negativos (Millan et al., 2014), el efecto del ejercicio físico aeróbico a largo plazo se relaciona con un aumento de los niveles de glutamato con un gran potencial para reducir los síntomas negativos en los pacientes con esquizofrenia, al tener un impacto positivo en la neurogénesis y en el aumento de la plasticidad sináptica (Maddock et al., 2011; Umbricht et al., 2014)

También se mantiene a largo plazo la mejoría en el cambio de la impresión clínica global en el grupo activo respecto al grupo control, con una probabilidad 22 veces superior de cambio hacia algún grado de mejoría en la evaluación a los 24 meses. Esto va en consonancia con el mantenimiento de la mejoría de los síntomas negativos, que los pacientes lo perciben como una mejoría en la impresión clínica global.

### 7.3.3. VARIABLES DE FUNCIONALIDAD, CALIDAD DE VIDA Y ACTIVIDAD FÍSICA

Los pacientes del grupo experimental lograron a los 24 meses una mejoría significativa, con respecto al grupo control, en la regulación identificada y en la regulación intrínseca, aún más marcada que la obtenida a las 12 semanas.

Globalmente, en la motivación autónoma, las personas se identifican con los objetivos y el valor de la actividad física, y en consecuencia, adoptan de forma voluntaria la actividad física como su estilo de vida. Cuando las personas con esquizofrenia están motivadas de manera autónoma (con una buena regulación identificada e intrínseca), van a mostrar una curiosidad e interés manifiestos por la actividad física que se va a relacionar con una participación exitosa y a largo plazo en la misma (Costa et al., 2018). Además, las personas físicamente inactivas, pueden no ser capaces de identificar el



valor de los resultados beneficiosos del ejercicio físico, por lo que se perpetúa su sedentarismo a largo plazo (Basilios et al., 2014).

#### **7.4. Diferencias entre sexos**

En cuanto a la motivación intrínseca, se encuentra una diferencia en función del grupo de aleatorización, de manera que, en las mujeres, se produce un mayor incremento en la motivación intrínseca al cabo de tres y de 24 meses a favor de grupo activo, mientras que en los hombres apenas varía, por lo que el incremento global es a expensas de las mujeres de la muestra. Estas diferencias en la autodeterminación han sido estudiadas desde la infancia y adolescencia hasta la edad adulta, observando una mayor perseverancia, menor impulsividad y mayor autocontrol y autoregistro en el género femenino cuando se les asigna una tarea determinada (Hosseini-Kamkar and Morton, 2014; van Tetering et al., 2020).

#### **7.5. Abandonos**

A pesar de que el número de abandonos fue mayor en el grupo de intervención en comparación con el grupo control, probablemente relacionados con el esfuerzo y el compromiso de la actividad, es destacable que el tiempo medio de abandonos en el grupo activo es significativamente menor que en los controles, de tal manera que los pacientes del grupo experimental abandonan el estudio mucho antes (en torno a los cuatro primeros días). Esto puede ser interpretado como que, en aquellos pacientes en los que se logra la adherencia durante la semana inicial, se garantiza la continuidad de su participación en el programa, con las ventajas y beneficios que se derivan del mismo. Es probable que la motivación y refuerzo por parte del instructor, así como la buena relación con los pacientes, van a tener un papel relevante en la continuidad y cumplimiento de la intervención (Curcic et al., 2017).

#### **7.6. Limitaciones y fortalezas del trabajo**

Hay algunas limitaciones que deben ser tenidas en cuenta en la interpretación de los hallazgos encontrados. En primer lugar, lo más importante es el tamaño de la muestra,

bastante pequeño, que limitó el poder estadístico y la validez externa (capacidad de generalizar los hallazgos en población con SSD) de nuestros resultados. Sin embargo, intentamos atenuar este efecto utilizando un formato de estudio longitudinal, que incluía tres períodos de tiempo (inicio, 12 semanas y un período de seguimiento de 24 meses). Tal aplicación aumenta la fiabilidad de las pruebas, al minimizar el efecto de las asociaciones casuales a pesar de un número bajo de individuos (Skene and Kenward, 2010). No obstante, es innecesario decir que estos resultados deben ser replicados con una muestra mayor, para permitir una mayor potencia estadística. Además, cuando estimamos el tamaño muestral, calculamos en torno a un 20% de pérdidas en el seguimiento, y el porcentaje resultó ser superior (en torno al 25% tras las 12 semanas de intervención). En segundo lugar, también debido al limitado tamaño muestral, no se pudo llevar a cabo un análisis por subgrupos diagnósticos, con el fin de averiguar si se comportaban del mismo modo los pacientes diagnosticados de esquizofrenia frente a otro tipo de trastornos psicóticos. En tercer lugar, es probable que existan variables de confusión no controladas como la medicación antipsicótica. Debido al limitado tamaño muestral solamente se pudo dicotomizar en medicación de alto riesgo para la ganancia ponderal y medicación de no alto riesgo, introduciéndose este factor como covariable en los análisis, si bien no fuimos capaces de realizar análisis por subgrupos más específicos de medicación. Debe tenerse en cuenta que la medicación antipsicótica no sólo influye en el peso corporal sino también en otras variables analizadas como la glucemia, colesterol, la sintomatología negativa y la funcionalidad, entre otras. En cuarto lugar, considerar las limitaciones del diseño de la propia intervención, que a pesar de basarse en la evidencia literaria sobre las intervenciones que resultaron más eficaces en cuanto a la reducción del IMC, es posible que deba perfeccionarse. Por ejemplo, su corta duración (12 semanas), siendo recomendable una intervención más prolongada en el tiempo, de unos seis meses, para que el cambio en el estilo de vida sea más duradero (Sabe et al., 2020), y sesiones de refuerzo durante el seguimiento naturalístico para el control conductual de la dieta y de la actividad física (Bonfioli et al., 2012). Por otra parte, la psicoterapia quizás deba ampliarse y estructurarse e implicar a un equipo multidisciplinar. Asimismo, el diseño no contempló la medida de pasos medios diarios más allá del final de la intervención, por las limitaciones inherentes a estos pacientes para llevar durante mucho tiempo la pulsera inteligente. Sin embargo, el manejo de las pulseras debería simplificarse para un uso más autónomo de las mismas y durante más

tiempo. Por último, debido a las características del estudio (ECA), no se pudo evitar el sesgo de realización (cegamiento de los pacientes y del personal).

Como fortalezas de este estudio, debemos destacar, en primer lugar, su diseño longitudinal de 24 meses, con tres puntos de medición, y en dos fases (una activa y otra naturalística). En segundo lugar, el amplio rango de variables analizadas, bastante superior a la mayoría de los estudios de este tipo, que sólo contemplan uno de los grupos de variables (antropométricas y metabólicas, clínicas y cognitivas, o bien de funcionalidad, calidad de vida y actividad física). En tercer lugar, la investigadora y el personal de enfermería fueron ciegos a la aleatorización y asignación de los pacientes, recayendo esta tarea en el instructor, lo que disminuyó la probabilidad de sesgo de detección a la hora de realizar las evaluaciones. Por último, debemos destacar que el trabajo de campo de esta tesis se ajusta a la realidad clínica diaria de las consultas de salud mental.

### **7.7. Líneas de mejora y perspectivas**

El fomentar el apoyo social para el ejercicio físico, las estrategias para aumentar la automotivación y la educación sobre los beneficios multifacéticos de la actividad física son consideraciones necesarias en el desarrollo de intervenciones dentro de programas de vida saludable (Bassilios et al., 2014). Por lo tanto, podría ser interesante, en estudios posteriores, el identificar las personas con apoyo familiar que pueda influir positivamente en el cambio de conducta frente al ejercicio y servir como modelos; de no ser así, los profesionales de la salud mental deberían convertirse en los referentes más importantes para la promoción de la salud (Zimmerman and Connor, 1989), tratando de distinguir aquellas personas que puedan sentirse presionadas por familiares o amigos, sintiéndose culpables o avergonzadas cuando no cumplen con sus demandas (Vancampfort et al., 2015a).

Otros diseños interesantes para futuros estudios serían aquellos con sesiones puntuales de refuerzo de psicoterapia durante el seguimiento naturalístico o con valoraciones intermedias para también fomentar la adherencia y la motivación para continuar con la implementación de cambios conductuales.

Debe por lo tanto continuar la investigación sobre cuál es la modalidad de intervención más efectiva y factible de llevar a cabo para cada tipo de paciente y para realizar una prescripción terapéutica eficaz para optimizar su salud física y mental.

## **8.CONCLUSIONES**



1. La intervención combinada de ejercicio físico aeróbico y psicoeducación en cuidados de la salud en pacientes con síndrome metabólico y trastornos del espectro de la esquizofrenia demostró beneficios a corto y medio plazo sobre determinadas variables antropométricas, metabólicas, clínicas y de actividad física.
2. En cuanto al perímetro abdominal, se encontró una interacción significativa a favor del grupo activo sobre el perímetro abdominal tanto al final de la intervención (12 semanas) como en el seguimiento naturalístico posterior (24 meses).
3. En cuanto a los niveles de HDL colesterol, al cabo del seguimiento de 24 meses, se encontró un aumento de los mismos en el grupo activo y una disminución en el grupo control, con respecto a los valores iniciales, siendo esta diferencia entre los grupos estadísticamente significativa, demostrando un beneficio de la intervención sobre el HDL colesterol en el seguimiento a largo plazo. Sin embargo, no se obtuvo un cambio significativo en los valores de HDL colesterol de ambos grupos al cabo de 12 semanas.
4. La diferencia del cambio en la sintomatología negativa fue estadísticamente significativa entre los grupos, presentando el grupo activo una mayor disminución a las 12 semanas y a los 24 meses, con respecto al grupo control.
5. El grupo activo tuvo una probabilidad significativamente mayor de presentar algún grado de mejoría en la escala de impresión clínica global a las 12 semanas y 24 meses, con respecto al grupo control.
6. Se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos a favor del grupo activo en el cambio en la motivación autónoma para la realización de ejercicio físico, presentando una mayor motivación con respecto al grupo control, siendo este cambio aún más significativo a los 24 meses de seguimiento, con diferencia en sexos a favor de las mujeres del grupo activo en cuanto a la regulación intrínseca.
7. Al cabo de 12 semanas, el grupo activo alcanzó un aumento en la regulación extrínseca significativamente superior al grupo control, en cuanto a la regulación externa e identificada, mientras que, a los 24 meses, el grupo activo continuó presentando una regulación extrínseca superior al grupo control, pero a expensas de aumentar la regulación identificada e introyectada, significando esto una tendencia al desarrollo de una mayor regulación intrínseca en el grupo activo.
8. En cuanto al patrón de actividad física, al cabo de 12 semanas, los pacientes del grupo activo tenían una probabilidad significativamente superior de ser considerados como “muy activos” con respecto a los del grupo control. Esta significación se perdió a los 24 meses de seguimiento naturalístico.
9. Los pacientes del grupo activo aumentaron el número de pasos medios diarios en mayor medida que el grupo control al cabo de 12 semanas.
10. Aún está por determinar cuál es la mejor modalidad y características de las intervenciones. A pesar de todo, estos resultados sugieren una mejoría en la

salud física y mental de los pacientes sometidos a la intervención combinada, que, de ser validados, apoyarían la propuesta de integrar de forma rutinaria intervenciones específicas que promuevan el ejercicio y hábitos de vida saludables en las personas con trastornos del espectro de la esquizofrenia.



## **9.BIBLIOGRAFÍA**



- Acil, A.A., Dogan, S., Dogan, O., 2008. The effects of physical exercises to mental state and quality of life in patients with schizophrenia. *J. Psychiatr. Ment. Health Nurs.* 15, 808–815. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2850.2008.01317.x>
- Allison, D.B., Mackell, J.A., McDonnell, D.D., 2003. The impact of weight gain on quality of life among persons with schizophrenia. *Psychiatr. Serv.* <https://doi.org/10.1176/appi.ps.54.4.565>
- Allison, D.B., Mentore, J.L., Heo, M., Chandler, L.P., Cappelleri, J.C., Infante, M.C., Weiden, P.J., 1999. Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis. *Am. J. Psychiatry* 156, 1686–1696. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.11.1686>
- Allison, D.B., Newcomer, J.W., Dunn, A.L., Blumenthal, J.A., Fabricatore, A.N., Daumit, G.L., Cope, M.B., Riley, W.T., Vreeland, B., Hibbeln, J.R., Alpert, J.E., 2009. Obesity Among Those with Mental Disorders. A National Institute of Mental Health Meeting Report. *Am. J. Prev. Med.* <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2008.11.020>
- Alonso, J., Prieto, L., Antó, J.M., 1995. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin.*
- Alonso, J., Regidor, E., Barrio, G., Prieto, L., Rodriguez, C., De La Fuente, L., 1998. Valores poblacionales de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36. *Med. Clin. (Barc).*
- American Psychiatric Association., 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. Arlington, VA.
- American Psychiatric Association, 1952. *American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-I)*. 1 st ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1952.
- Andreassen, O.A., Djurovic, S., Thompson, W.K., Schork, A.J., Kendler, K.S., O'Donovan, M.C., Rujescu, D., Werge, T., Van De Bunt, M., Morris, A.P., McCarthy, M.I., Roddey, J.C., McEvoy, L.K., Desikan, R.S., Dale, A.M., 2013. Improved detection of common variants associated with schizophrenia by leveraging pleiotropy with cardiovascular-disease risk factors. *Am. J. Hum. Genet.* 92, 197–209. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.01.001>
- Anzola Muñoz-Tébar, G., 2010. El tabaco como factor de riesgo cardiovascular Smoking as a cardiovascular risk factor. *El Tab.* 38, 5.
- Ashdown-Franks, G., Firth, J., Carney, R., Carvalho, A.F., Hallgren, M., Koyanagi, A., Rosenbaum, S., Schuch, F.B., Smith, L., Solmi, M., Vancampfort, D., Stubbs, B., 2020. Exercise as Medicine for Mental and Substance Use Disorders: A Meta-review of the Benefits for Neuropsychiatric and Cognitive Outcomes. *Sport. Med.* <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01187-6>
- Atienza, F.I., Moreno, Y. & Balaguer, I., 2000. Análisis de la dimensionalidad de la Escala de Autoestima de Rosenberg en una muestra de adolescentes valencianos. *Rev. Psicol.*
- Awad, A.G., Voruganti, L.N.P., 2012. Measuring quality of life in patients with schizophrenia: An update. *Pharmacoeconomics*. <https://doi.org/10.2165/11594470-000000000-00000>
- Ayuso-Mateos, J., Lasa, L., Vázquez-Barquero, J., 1999. Validez interna y externa de la versión española del SF-36 [Internal and external validity of the Spanish version of SF-36]. *Med Clin* 12, 37.
- Baptista, T., Martínez, J., Lacruz, A., Rangel, N., Beaulieu, S., Serrano, A., Arapé, Y., Martinez, M., De Mendoza, S., Teneud, L., Hernández, L., 2006. Metformin for

- prevention of weight gain and insulin resistance with olanzapine: A double-blind placebo-controlled trial. *Can. J. Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1177/070674370605100310>
- Barter, P., Gotto, A.M., LaRosa, J.C., Maroni, J., Szarek, M., Grundy, S.M., Kastelein, J.J.P., Bittner, V., Fruchart, J.-C., 2007. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *N. Engl. J. Med.* 357, 1301–1310.  
<https://doi.org/10.1056/nejmoa064278>
- Bassilios, B., Judd, F., Pattison, P., 2014. Why don't people diagnosed with schizophrenia spectrum disorders (SSDs) get enough exercise? *Australas. Psychiatry* 22, 71–77. <https://doi.org/10.1177/1039856213510575>
- Battaglia, G., Alesi, M., Inguglia, M., Roccella, M., Caramazza, G., Bellafiore, M., Palma, A., 2013. Soccer practice as an add-on treatment in the management of individuals with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 9, 595–603. <https://doi.org/10.2147/NDT.S44066>
- Beebe, L.H., Smith, K., Burk, R., McIntyre, K., Dessieux, O., Tavakoli, A., Tennison, C., Velligan, D., 2011. Effect of a motivational intervention on exercise behavior in persons with schizophrenia spectrum disorders. *Community Ment. Health J.* 47, 628–636. <https://doi.org/10.1007/s10597-010-9363-8>
- Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2018. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug- Induced Liver Injury [WWW Document]. NCBI NLM NIH.gov.
- Bhatia, T., Mazumdar, S., Wood, J., He, F., Gur, R.E., Gur, R.C., Nimgaonkar, V.L., Deshpande, S.N., 2018. *schizophrenia* 29, 102–114.  
<https://doi.org/10.1017/neu.2016.42.A>
- Blanchard, J.J., Mueser, K.T., Bellack, A.S., 1998. Anhedonia, positive and negative affect, and social functioning in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 24, 413–424.  
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033336>
- Bowie, C.R., Reichenberg, A., Patterson, T.L., Heaton, R.K., Harvey, P.D., 2006. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: Correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am. J. Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.418>
- Brar, J.S., Ganguli, R., Pandina, G., Turkoz, I., Berry, S., Mahmoud, R., 2005. Effects of behavioral therapy on weight loss in overweight and obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J. Clin. Psychiatry* 66, 205–212.  
<https://doi.org/10.4088/JCP.v66n0208>
- Brébion, G., Amador, X., Smith, M.J., Gorman, J.M., 1998. Memory impairment and schizophrenia: The role of processing speed. *Schizophr. Res.*  
[https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)00123-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00123-0)
- Brown, C., Goetz, J., Hamera, E., Gajewski, B., 2014. Treatment response to the RENEW weight loss intervention in schizophrenia: Impact of intervention setting. *Schizophr. Res.* 159, 421–425. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.09.018>
- Browne, S., Roe, M., Lane, A., Gervin, M., Morris, M., Kinsella, A., Larkin, C., O'Callaghan, E., 1996. A preliminary report on the efficacy of a psychosocial and educative rehabilitation programme on quality of life and symptomatology in schizophrenia. *Eur. Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(97\)82574-6](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(97)82574-6)
- Burns, D.M., Shanks, T.G., Choi, W.S., Thun, M.J., Heath Jr., C.W., Garfinkel, L., 1997. The American Cancer Society Cancer Prevention Study I: 12-year followup of 1 million men and women, in: *Smoking and Tobacco Control Monograph 8: Changes in Cigarette-Related Disease Risks and Their Implication for Prevention and Control*.

- Caemmerer, J., Correll, C.U., Maayan, L., 2012. Acute and maintenance effects of non-pharmacologic interventions for antipsychotic associated weight gain and metabolic abnormalities: A meta-analytic comparison of randomized controlled trials. *Schizophr. Res.* 140, 159–168. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.017>
- Casey, D.E., Haupt, D.W., Newcomer, J.W., Henderson, D.C., Sernyak, M.J., Davidson, M., Lindenmayer, J.P., Manoukian, S. V., Banerji, M.A., Lebovitz, H.E., Hennekens, C.H., 2004. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: Implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*. <https://doi.org/10.4088/JCP.v65n0101>
- Caspersen, C.J., Powell, K.E., Christenson, G.M., 1985. Physical Activity, Exercise and Physical Fitness Definitions for Health-Related Research. *Public Health Rep.*
- Chamove, A.S., 1986. Positive short-term effects of activity on behaviour in chronic schizophrenic patients. *Br. J. Clin. Psychol.* <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1986.tb00681.x>
- Charlson, M.E., Pompei, P., Ales, K.L., MacKenzie, C.R., 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J. Chronic Dis.* [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
- Conners, C.K., 2002. Conners' Continuous Performance Test (CPTII) [The clinical guide and software manual]. Multi Heal. Syst.
- Cordero, A., Masiá, M.D., Galve, E., 2014. Physical exercise and health | Ejercicio físico y salud. *Rev. Esp. Cardiol.*
- Cordes, J., Thünker, J., Regenbrecht, G., Zielasek, J., Correll, C.U., Schmidt-Kraepelin, C., Lange-Asschenfeldt, C., Agelink, M.W., Kahl, K.G., Gaebel, W., Klimke, A., Hauner, H., 2014. Can an early weight management program (WMP) prevent olanzapine (OLZ)-induced disturbances in body weight, blood glucose and lipid metabolism? Twenty-four-and 48-week results from a 6-month randomized trial. *World J. Biol. Psychiatry* 15, 229–241. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.592546>
- Correll, C.U., 2007. Acute and long-term adverse effects of antipsychotics. *CNS Spectr.* <https://doi.org/10.1017/s1092852900015959>
- Correll, C.U., Joffe, B.I., Rosen, L.M., Sullivan, T.B., Joffe, R.T., 2015. Cardiovascular and cerebrovascular risk factors and events associated with second-generation antipsychotic compared to antidepressant use in a non-elderly adult sample: Results from a claims-based inception cohort study. *World Psychiatry* 14, 56–63. <https://doi.org/10.1002/wps.20187>
- Correll, C.U., Lencz, T., Malhotra, A.K., 2011. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol. Med.* 17, 97–107. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.10.010>
- Costa, R., Probst, M., Bastos, T., Vilhena, E., Seabra, A., Corredeira, R., 2018. Behavioural Regulation in Exercise Questionnaire in people with schizophrenia: construct validity of the Portuguese versions. *Disabil. Rehabil.* 40, 2577–2584. <https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1342277>
- Cotman, C.W., Berchtold, N.C., Christie, L.A., 2007. ScienceDirect.com - Trends in Neurosciences - Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci.*
- Crump, C., Winkleby, M.A., Sundquist, K., Sundquist, J., 2013. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: A Swedish national cohort study. *Am. J. Psychiatry* 170, 324–33. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12050599>
- Curcic, D., Stojmenovic, T., Djukic-Dejanovic, S., Dikic, N., Vesic-Vukasinovic, M., Radivojevic, N., Andjelkovic, M., Borovcanin, M., Djokic, G., 2017. Positive impact of prescribed physical activity on symptoms of schizophrenia: Randomized

- clinical trial. *Psychiatr. Danub.* 29, 459–465.  
<https://doi.org/10.24869/psyd.2017.459>
- Dauwan, M., Begemann, M.J.H., Heringa, S.M., Sommer, I.E., 2016. Exercise improves clinical symptoms, quality of life, global functioning, and depression in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 42, 588–599. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv164>
- De Hert, M., Correll, C.U., Bobes, J., Cetkovich-Bakmas, M., Cohen, D.A.N., Asai, I., Detraux, J., Gautam, S., Möller, H.J., Ndeti, D.M., Newcomer, J.W., Uwakwe, R., Leucht, S., 2011. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry.* <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x>
- De Hert, M., Detraux, J., Van Winkel, R., Yu, W., Correll, C.U., 2012. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat. Rev. Endocrinol.* <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.156>
- De Leon, J., Diaz, F.J., 2005. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.02.010>
- Deci, E.L., Ryan, R.M., 2000. The “what” and “why” of goal pursuits: Human needs and the self-determination of behavior. *Psychol. Inq.* 11, 227–268.  
[https://doi.org/10.1207/S15327965PLI1104\\_01](https://doi.org/10.1207/S15327965PLI1104_01)
- Department of Health . Nutritional Aspects of Cardiovascular Disease., 1994.
- Dickerson, F.B., Brown, C.H., Kreyenbuhl, J.A., Fang, L., Goldberg, R.W., Wohlheiter, K., Dixon, L.B., 2006. Obesity among individuals with serious mental illness. *Acta Psychiatr. Scand.* <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00637.x>
- Dishman, R.K., 1997. Brain monoamines, exercise, and behavioral stress: Animal models, in: *Medicine and Science in Sports and Exercise.*  
<https://doi.org/10.1097/00005768-199701000-00010>
- Duvivier, B.M.F.M., Schaper, N.C., Bremers, M.A., van Crombrugge, G., Menheere, P.P.C.A., Kars, M., Savelberg, H.H.C.M., 2013. Minimal Intensity Physical Activity (Standing and Walking) of Longer Duration Improves Insulin Action and Plasma Lipids More than Shorter Periods of Moderate to Vigorous Exercise (Cycling) in Sedentary Subjects When Energy Expenditure Is Comparable. *PLoS One* 8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055542>
- Eack, S.M., Newhill, C.E., 2007. Psychiatric symptoms and quality of life in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 33, 1225–1237.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbl071>
- Ehret, M., Goethe, J., Lanosa, M., Coleman, C.I., 2010. The effect of metformin on anthropometrics and insulin resistance in patients receiving atypical antipsychotic agents: A meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry.*  
<https://doi.org/10.4088/JCP.09m05274yel>
- Ellinger, L.K., Ipema, H.J., Stachnik, J.M., 2010. Efficacy of metformin and topiramate in prevention and treatment of second-generation antipsychotic-induced weight gain. *Ann. Pharmacother.* <https://doi.org/10.1345/aph.1M550>
- Erickson, K.I., Voss, M.W., Prakash, R.S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J.S., Heo, S., Alves, H., White, S.M., Wojcicki, T.R., Mailey, E., Vieira, V.J., Martin, S.A., Pence, B.D., Woods, J.A., McAuley, E., Kramer, A.F., 2011. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>
- Evans, J.D., Bond, G.R., Meyer, P.S., Kim, H.W., Lysaker, P.H., Gibson, P.J., Tunis, S., 2004. Cognitive and clinical predictors of success in vocational rehabilitation in

- schizophrenia. *Schizophr. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.01.011>
- Falkai, P.G., Wobrock, T., Gruber, O., Honer, W., Pajonk, F.P., Sun, F., Cannon, T., 2011. The effect of aerobic exercise on cortical architecture in patients with chronic schizophrenia. A randomized controlled trial. *Schizophr. Bull.*
- Faulkner, G., Biddle, S., 1999. Exercise as an adjunct treatment for schizophrenia: A review of the literature. *J. Ment. Heal.* <https://doi.org/10.1080/09638239917157>
- Faulkner, G., Carless, D., 2006. Physical activity in the process of psychiatric rehabilitation: Theoretical and methodological issues. *Psychiatr. Rehabil. J.* <https://doi.org/10.2975/29.2006.258.266>
- Faulkner, G., Cohn, T., Remington, G., 2006. Validation of a physical activity assessment tool for individuals with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 82, 225–231. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.10.020>
- Faulkner, G., Cohn, T., Remington, G., Irving, H., 2007. Body mass index, waist circumference and quality of life in individuals with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 90, 174–178. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.10.009>
- Faulkner, G., Sparkes, A., 1999. Exercise as therapy for schizophrenia: An ethnographic study. *J. Sport Exerc. Psychol.* <https://doi.org/10.1123/jsep.21.1.52>
- Fernández-Abascal, B., Suárez-Pinilla, P., Cobo-Corrales, C., Crespo-Facorro, B., Suarez-Pinilla, M., 2021. In- and outpatient lifestyle interventions on diet and exercise and their effect on physical and psychological health: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials in patients with schizophrenia spectrum disorders and first episode of psychosis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 125. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.005>
- Ferrando, L., Bobes, J., Gibert, J., 2000. MINI. Mini International Neuropsychiatric Interview. Versión en Español 5.0.0 DSM-IV. Instrumentos detección y orientación diagnóstica.
- Fett, A.K.J., Viechtbauer, W., Dominguez, M. de G., Penn, D.L., van Os, J., Krabbendam, L., 2011. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.001>
- Firth, J., Stubbs, B., Vancampfort, D., Schuch, F., Lagopoulos, J., Rosenbaum, S., Ward, P.B., 2018. Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis. *Neuroimage.* <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.007>
- Franzoi, S.L., Shields, S.A., 1984. The Body Esteem Scale: Multidimensional Structure and Sex Differences in a College Population. *J. Pers. Assess.* [https://doi.org/10.1207/s15327752jpa4802\\_12](https://doi.org/10.1207/s15327752jpa4802_12)
- García-García, J.A., Reding-Bernal, A., López-Alvarenga, J.C., 2013. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Inv Ed Med* 2, 217–224.
- Gates, J., Killackey, E., Phillips, L., Álvarez-Jiménez, M., 2015. Mental health starts with physical health: Current status and future directions of non-pharmacological interventions to improve physical health in first-episode psychosis. *The Lancet Psychiatry.* [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00213-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00213-8)
- George, T.R., Ziedonis, D.M., Feingold, A., Pepper, W.T., Satterburg, C.A., Winkel, J., Rounsaville, B.J., Kosten, T.R., 2000. Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 157, 1835–1842. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.11.1835>
- Gibson, M., Carek, P.J., Sullivan, B., 2011. Treatment of co-morbid mental illness in primary care: How to minimize weight gain, diabetes, and metabolic syndrome.

- Int. J. Psychiatry Med. <https://doi.org/10.2190/PM.41.2.c>
- Godin, G., 2011. The Godin-Shephard Leisure-Time Physical Activity Questionnaire. *Heal. Fit J Can* 4, 18–22.
- Goh, K.K., Chen, C.H., Lu, M.L., 2019. Topiramate mitigates weight gain in antipsychotic-treated patients with schizophrenia: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* <https://doi.org/10.1080/13651501.2018.1449864>
- Golbidi, S., Laher, I., 2012. Exercise and the cardiovascular system. *Cardiol. Res. Pract.* 1. <https://doi.org/10.1155/2012/210852>
- González-Ortega, I., Rosa, A., Alberich, S., Barbeito, S., Vega, P., Echeburúa, E., Vieta, E., González-Pinto, A., 2010. Validation and use of the functioning assessment short test in first psychotic episodes. *J. Nerv. Ment. Dis.* <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181f97bf9>
- Goodarzi, M.O., Bryer-Ash, M., 2005. Metformin revisited: Re-evaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern antidiabetic agents. *Diabetes, Obes. Metab.* <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2004.00448.x>
- Gorczyński, P., Faulkner, G., 2010. Exercise therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004412.pub2>
- Gottfredson, L.S., Deary, I.J., 2004. Intelligence Predicts Health and Longevity, but Why? *Curr. Dir. Psychol. Sci.* <https://doi.org/10.1111/j.0963-7214.2004.01301001.x>
- Graig, C., Marshall, A., Sjostrom, M., Bauman, A., Booht, M., Ainsowrth, B., Pratt, M., Ekelund, U., Yngve, A., Sallis, J., Oja, P., 2003. International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Re... : Medicine & Science in Sports & Exercise. *Med. Sci. Sport. Exerc.*
- Gregoor JG, van der Weide J, Mulder H, et al., 2009. Polymorphisms of the LEP- and LEPR gene and obesity in patients using antipsychotic medication. *J Clin Psychopharmacol.* 1, 21–25.
- Grundy, S.M., Brewer, H.B., Cleeman, J.I., Smith, S.C., Lenfant, C., 2004. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition, in: *Circulation.* <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6>
- Grundy, S.M., Cleeman, J.I., Daniels, S.R., Donato, K.A., Eckel, R.H., Franklin, B.A., Gordon, D.J., Krauss, R.M., Savage, P.J., Smith, S.C., Spertus, J.A., Costa, F., 2005. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation.* <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.169404>
- Guloksuz, S., Van Os, J., 2018. The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. *Psychol. Med.* 48, 229–244. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001775>
- Guy, W., 1976. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Revised (DHEW publication no. ADM 76–338). Rockville, MD: US Department of Health, Education and Welfare. Public Heal. Serv.
- Han, T.S., Tijhuis, M.A.R., Lean, M.E.J., Seidell, J.C., 1998. Quality of life in relation to overweight and body fat distribution. *Am. J. Public Health.* <https://doi.org/10.2105/AJPH.88.12.1814>
- Hansson, L., Sandlund, M., Bengtsson-Tops, A., Bjarnason, O., Karlsson, H., Mackeprang, T., Merinder, L., Nilsson, L., Sørgaard, K., Vinding, H., Middelboe, T., 2003. The relationship of needs and quality of life in persons with schizophrenia living in the community. A Nordic multi-center study. *Nord. J. Psychiatry.* <https://doi.org/10.1080/08039480310000194>



- Happell, B., Scott, D., Platania-Phung, C., Nankivell, J., 2012. Nurses' views on physical activity for people with serious mental illness. *Ment. Health Phys. Act.* <https://doi.org/10.1016/j.mhpa.2012.02.005>
- Harris, E.C., Barraclough, B., 1998. Excess mortality of mental disorder. *Br. J. Psychiatry.* <https://doi.org/10.1192/bjp.173.1.11>
- Harvey, P.D., Koren, D., Reichenberg, A., Bowie, C.R., 2006. Negative Symptoms and Cognitive Deficits: What Is the Nature of Their Relationship? *Schizophr. Bull.* 32, 250–258. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj011>
- Heald, A., 2010. Physical health in schizophrenia: A challenge for antipsychotic therapy. *Eur. Psychiatry* 25, S6. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(10\)71700-4](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(10)71700-4)
- Henderson, D.C., Cagliero, E., Copeland, P.M., Borba, C.P., Evins, A.E., Hayden, D., Weber, M.T., Anderson, E.J., Allison, D.B., Daley, T.B., Schoenfeld, D., Goff, D.C., 2005. Glucose Metabolism in Patients With Schizophrenia Treated With Atypical Antipsychotic Agents. *Arch. Gen. Psychiatry.* <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.1.19>
- Hermansen, K., Mortensen, L.S., 2007. Bodyweight changes associated with antihyperglycaemic agents in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf.* <https://doi.org/10.2165/00002018-200730120-00005>
- Hester, E.K., Thrower, M.R., 2005. Current options in the management of olanzapine-associated weight gain. *Ann. Pharmacother.* <https://doi.org/10.1345/aph.1D423>
- Hofer, A., Kemmler, G., Eder, U., Edlinger, M., Hummer, M., Fleischhacker, W.W., 2004. Quality of life in Schizophrenia: The impact of psychopathology, attitude toward medication, and side effects. *J. Clin. Psychiatry.* <https://doi.org/10.4088/JCP.v65n0709>
- Hosseini-Kamkar, N., Morton, J.B., 2014. Sex differences in self-regulation: an evolutionary perspective. *Front. Neurosci.* 8, 233. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00233>
- Houle, S.K.D., Chatterley, T., Tsuyuki, R.T., 2014. Multidisciplinary approaches to the management of high blood pressure. *Curr. Opin. Cardiol.* <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000071>
- Hsu, C.C., Liang, C.S., Tai, Y.M., Cheng, S.L., 2016. Incongruent changes in heart rate variability and body weight after discontinuing aerobic exercise in patients with schizophrenia. *Int. J. Psychophysiol.* 109, 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.08.011>
- Hunter, R., Barry, S., 2012. Negative symptoms and psychosocial functioning in schizophrenia: Neglected but important targets for treatment. *Eur. Psychiatry.* <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.02.015>
- Huxley, R.R., Yatsuya, H., Lutsey, P.L., Woodward, M., Alonso, A., Folsom, A.R., 2012. Impact of age at smoking initiation, dosage, and time since quitting on cardiovascular disease in African Americans and whites: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am. J. Epidemiol.* <https://doi.org/10.1093/aje/kwr391>
- Innes, K.E., Bourguignon, C., Taylor, A.G., 2005. Risk indices associated with the insulin resistance syndrome, cardiovascular disease, and possible protection with yoga: A systematic review. *J. Am. Board Fam. Pract.* <https://doi.org/10.3122/jabfm.18.6.491>
- Jacobson, E., 1938. *Progressive Relaxation*. Chicago, IL: University of Chicago Press.
- Janssen, I., Katzmarzyk, P.T., Ross, R., 2004. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am. J. Clin. Nutr.* <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.3.379>
- Jean-Baptiste, M., Tek, C., Liskov, E., Chakunta, U.R., Nicholls, S., Hassan, A.Q.,

- Brownell, K.D., Wexler, B.E., 2007. A pilot study of a weight management program with food provision in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 96, 198–205. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.05.022>
- Jorquera, M., Baños, R., Perpiña, C., Botella, C., 2005. La Escala De Estima Corporal (BES): Validacion En Una Muestra Espanola. *Rev. Psicopatología y Psicol. Clínica*.
- Kaltsatou, A., Kouidi, E., Fountoulakis, K., Sipka, C., Theochari, V., Kandyli, D., Deligiannis, A., 2015. Effects of exercise training with traditional dancing on functional capacity and quality of life in patients with schizophrenia: A randomized controlled study. *Clin. Rehabil.* 29, 882–891. <https://doi.org/10.1177/0269215514564085>
- Kang, R., Wu, Y., Li, Z., Jiang, J., Gao, Q., Yu, Y., Gao, K., Yan, Y., He, Y., 2016. Effect of community-based social skills training and tai-chi exercise on outcomes in patients with chronic schizophrenia: A randomized, one-year study. *Psychopathology* 49, 345–355. <https://doi.org/10.1159/000448195>
- Kay, S.R., Opler, L.A., Lindenmayer, J.P., 1988. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Res.* [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(88\)90038-8](https://doi.org/10.1016/0165-1781(88)90038-8)
- Khazaeinia, T., Ramsey, A., Tam, Y.K., 2000. The effects of exercise on the pharmacokinetics of drugs. *J Pharm Pharm Sci* 3, 292–302.
- Kimhy, D., Vakhrusheva, J., Bartels, M.N., Armstrong, H.F., Ballon, J.S., Khan, S., Chang, R.W., Hansen, M.C., Ayanruoh, L., Lister, A., Castrén, E., Smith, E.E., Sloan, R.P., 2015. The impact of aerobic exercise on brain-derived neurotrophic factor and neurocognition in individuals with schizophrenia: A single-blind, randomized clinical trial. *Schizophr. Bull.* 41, 859–868. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv022>
- Kopelowicz, A., Ventura, J., Liberman, R.P., Mintz, J., 2007. Consistency of brief psychiatric rating scale factor structure across a broad spectrum of schizophrenia patients. *Psychopathology*. <https://doi.org/10.1159/000111551>
- Kurtz, M.M., 2006. Symptoms versus neurocognitive skills as correlates of everyday functioning in severe mental illness. *Expert Rev. Neurother.* <https://doi.org/10.1586/14737175.6.1.47>
- Kylin, 1923. Studien uber das Hypertonie-Hyperglyca “mie-Hyperurika” miesyndom. *Zentralbl Inn Med* 44, 105–27.
- Landeem JL, Seeman MV, Goering P, S.D., 2007. Schizophrenia: effects of perceived stigma on twodimension of recovery. *Clin Schizophr.* 1, 64–69.
- Laursen, T.M., Munk-Olsen, T., Nordentoft, M., Mortensen, P.B., 2007. A comparison of selected risk factors for unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia from a Danish population-based cohort. *J. Clin. Psychiatry*. <https://doi.org/10.4088/JCP.v68n1106>
- Laursen, T.M., Nordentoft, M., Mortensen, P.B., 2014. Excess Early Mortality in Schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 10, 425–448. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657>
- Laws, K.R., Darlington, N., Kondel, T.K., McKenna, P.J., Jauhar, S., 2018. Cognitive Behavioural Therapy for schizophrenia - outcomes for functioning, distress and quality of life: A meta-analysis. *BMC Psychol.* 6. <https://doi.org/10.1186/s40359-018-0243-2>
- Lemieux, S., Prud’homme, D., Bouchard, C., Tremblay, A., Després, J.P., 1996. A single threshold value of waist girth identifies normal-weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue. *Am. J. Clin. Nutr.*

- <https://doi.org/10.1093/ajcn/64.5.685>
- Leonard, B.E., Schwarz, M., Myint, A.M., 2012. The metabolic syndrome in schizophrenia: Is inflammation a contributing cause? *J. Psychopharmacol.* 26, 33–41. <https://doi.org/10.1177/0269881111431622>
- Lepage, M., Bodnar, M., Bowie, C.R., 2014. Neurocognition: Clinical and functional outcomes in schizophrenia. *Can. J. Psychiatry.* <https://doi.org/10.1177/070674371405900103>
- Leutwyler, H., Hubbard, E.M., Jeste, D. V., Miller, B., Vinogradov, S., 2014. Associations of Schizophrenia Symptoms and Neurocognition With Physical Activity in Older Adults With Schizophrenia. *Biol. Res. Nurs.* 16, 23–30. <https://doi.org/10.1177/1099800413500845>
- Lin, J.J., Lee, H., Chan, K.W., Chang, W.C., Su, W., Honer, W.G., Khong, P.-L., Tze, M., Chan, C.L.W., So, K.F., Chen, E.Y.H., 2014. Poster #M193 THE IMPACTS OF AEROBIC EXERCISE AND MIND-BODY EXERCISE (YOGA) ON NEURO-COGNITION AND CLINICAL SYMPTOMS IN EARLY PSYCHOSIS – A SINGLE-BLIND RADOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIAL. *Schizophr. Res.* 153, S260. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(14\)70743-1](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(14)70743-1)
- Link, B.G., Phelan, J.C., Bresnahan, M., Stueve, A., Pescosolido, B.A., 1999. Public conceptions of mental illness: Labels, causes, dangerousness, and social distance. *Am. J. Public Health.* <https://doi.org/10.2105/AJPH.89.9.1328>
- Link, B.G., Struening, E.L., Neese-Todd, S., Asmussen, S., Phelan, J.C., 2001. Stigma as a barrier to recovery: The consequences of stigma for the self-esteem of people with mental illnesses. *Psychiatr. Serv.*
- Littrell, K.H., Hilligoss, N.M., Kirshner, C.D., Petty, R.G., Johnson, C.G., 2003. The effects of an educational intervention on antipsychotic-induced weight gain. *J. Nurs. Scholarsh.* 35, 237–241. <https://doi.org/10.1111/j.1547-5069.2003.00237.x>
- Lysaker, P.H., Vohs, J.L., Tsai, J., 2009. Negative symptoms and concordant impairments in attention in schizophrenia: Associations with social functioning, hope, self-esteem and internalized stigma. *Schizophr. Res.* 110, 165–172. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.01.015>
- Maddock, R.J., Casazza, G.A., Buonocore, M.H., Tanase, C., 2011. Vigorous exercise increases brain lactate and Glx (glutamate+glutamine): A dynamic 1H-MRS study. *Neuroimage* 57, 1324–1330. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.048>
- Maj, M., 2009. Physical health care in persons with severe mental illness: A public health and ethical priority. *World Psychiatry.* <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2009.tb00196.x>
- Manu, P., Correll, C.U., Wampers, M., Mitchell, A.J., Probst, M., Vancampfort, D., De Hert, M., 2014. Markers of inflammation in schizophrenia: Association vs. causation. *World Psychiatry.* <https://doi.org/10.1002/wps.20117>
- Markland, D., Tobin, V., 2004. A modification to the behavioural regulation in exercise questionnaire to include an assessment of amotivation. *J. Sport Exerc. Psychol.* <https://doi.org/10.1123/jsep.26.2.191>
- Martin, J.K., Pescosolido, B.A., Tuch, S.A., 2000. Of fear and loathing: The role of “disturbing behavior,” labels, and causal attributions in shaping public attitudes toward people with mental illness. *J. Health Soc. Behav.* <https://doi.org/10.2307/2676306>
- Martínez-González, M.A., García-Arellano, A., Toledo, E., Salas-Salvadó, J., Buil-Cosiales, P., Corella, D., Covas, M.I., Schröder, H., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Fiol, M., Ruiz-Gutiérrez, V., Lapetra, J., Lamuela-Raventós, R.M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Muñoz, M.A., Wärnberg, J., Ros, E., Estruch, R., 2012. A 14-item

- mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: The PREDIMED trial. *PLoS One* 7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043134>
- Martins, R.K., McNeil, D.W., 2009. Review of Motivational Interviewing in promoting health behaviors. *Clin. Psychol. Rev.* <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.02.001>
- Marzolini, S., Jensen, B., Melville, P., 2009. Feasibility and effects of a group-based resistance and aerobic exercise program for individuals with severe schizophrenia: A multidisciplinary approach. *Ment. Health Phys. Act.* 2, 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.mhpa.2008.11.001>
- McCreadie, R., Macdonald, E., Blacklock, C., Tilak-Singh, D., Wiles, D., Halliday, J., Paterson, J., 1998. Dietary intake of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland: Case-control study. *Br. Med. J.* 317, 784–785. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7161.784>
- McCreadie, R.G., 2003. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia: Descriptive study. *Br. J. Psychiatry* 183, 534–539. <https://doi.org/10.1192/bjp.183.6.534>
- McDevitt, J., Snyder, M., Miller, A., Wilbur, J., 2006. Perceptions of barriers and benefits to physical activity among outpatients in psychiatric rehabilitation. *J. Nurs. Scholarsh.* <https://doi.org/10.1111/j.1547-5069.2006.00077.x>
- McEvoy, J.P., Meyer, J.M., Goff, D.C., Nasrallah, H.A., Davis, S.M., Sullivan, L., Meltzer, H.Y., Hsiao, J., Scott Stroup, T., Lieberman, J.A., 2005. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.07.014>
- McIntyre RS, Mancini DA, B.V., 2001. Mechanisms of antipsychotic-induced weight gain. *J Clin Psychiatry* 62, 23–9.
- McKibbin, C.L., Golshan, S., Griver, K., Kitchen, K., Wykes, T.L., 2010. A healthy lifestyle intervention for middle-aged and older schizophrenia patients with diabetes mellitus: A 6-month follow-up analysis. *Schizophr. Res.* 121, 203–206. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.09.039>
- Medeiros-Ferreira, L., Navarro-Pastor, J.B., Zúñiga-Lagares, A., Román, R., Muray, E., Obiols, J.E., 2016. Perceived needs and health-related quality of life in people with schizophrenia and metabolic syndrome: A “real-world” study. *BMC Psychiatry* 16, 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1005-4>
- Melamed, Y., Stein-Reisner, O., Gelkopf, M., Levi, G., Sivan, T., Ilievici, G., Rosenberg, R., Weizman, A., Bleich, A., 2008. Multi-modal weight control intervention for people with persistent mental disorders. *Psychiatr. Rehabil. J.* 31, 194–200. <https://doi.org/10.2975/31.3.2008.194.200>
- Melbourne Academic Mindfulness Interest Group, 2006. Mindfulness-Based Psychotherapies: A Review of Conceptual Foundations, Empirical Evidence and Practical Considerations. *Aust. New Zeal. J. Psychiatry* 40, 285–294. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2006.01794.x>
- Methapattara, W., Srisurapanont, M., 2011. Pedometer walking plus motivational interviewing program for Thai schizophrenic patients with obesity or overweight: A 12-week, randomized, controlled trial. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 65, 374–380. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2011.02225.x>
- Metsänen, M., Wahlberg, K.E., Hakko, H., Saarento, O., Tienari, P., 2006. Thought Disorder Index: A longitudinal study of severity levels and schizophrenia factors. *J. Psychiatr. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.03.004>
- Millan, M.J., Fone, K., Steckler, T., Horan, W.P., 2014. Negative symptoms of

- schizophrenia: Clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 24, 645–692. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.03.008>
- Mitchell, A.J., Vancampfort, D., Sweers, K., Van Winkel, R., Yu, W., De Hert, M., 2013. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders-a systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Bull.* <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr148>
- Mizuno, Y., Suzuki, T., Nakagawa, A., Yoshida, K., Mimura, M., Fleischhacker, W.W., Uchida, H., 2014. Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Bull.* <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu030>
- Moreno-Küstner, B., Martín, C., Pastor, L., 2018. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. *PLoS One.* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195687>
- Moreno, J.A., Cervelló, E.M., Martínez, A.M., 2007. Measuring self-determination motivation in a physical fitness setting: Validation of the Behavioral Regulation in Exercise Questionnaire-2 (BREQ-2) in a Spanish sample. *J. Sports Med. Phys. Fitness.* <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Mueser, K.T., Deavers, F., Penn, D.L., Cassisi, J.E., 2013. Psychosocial treatments for schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185620>
- Mukundan, A., Faulkner, G., Cohn, T., Remington, G., 2010. Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. *Cochrane Database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006629.pub2>
- Murray, C.J.L., Lopez, A.D., 1996. The Global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020.
- Muyor, J.M., Aguila, C., Sicilia, A., Orta, A., 2009. Análisis de la motivación autodeterminada en usuarios de centros deportivos. *Rev. Int. Med. y Ciencias la Act. Física y el Deport.* 9, 67–80.
- Narvaez, J.M., Twamley, E.W., McKibbin, C.L., Heaton, R.K., Patterson, T.L., 2008. Subjective and objective quality of life in schizophrenia. *Schizophr. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.09.001>
- Newcomer, J.W., 2009. Comparing the safety and efficacy of atypical antipsychotics in psychiatric patients with comorbid medical illnesses. *J. Clin. Psychiatry.* <https://doi.org/10.4088/JCP.7075su1c.05>
- Newcomer, J.W., Haupt, D., 2006. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can. J. Psychiatry.* <https://doi.org/10.1177/070674370605100803>
- Newcomer, J.W., Haupt, D.W., Fucetola, R., Melson, A.K., Schweiger, J.A., Cooper, B.P., Selke, G., 2002. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.4.337>
- Nicholls, S.J., Tuzcu, E.M., Sipahi, I., Grasso, A.W., Schoenhagen, P., Hu, T., Wolski, K., Crowe, T., Desai, M.Y., Hazen, S.L., Kapadia, S.R., Nissen, S.E., 2007. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *J. Am. Med. Assoc.* 297, 499–508. <https://doi.org/10.1001/jama.297.5.499>
- Nousen, E.K., Franco, J.G., Sullivan, E.L., 2014. Unraveling the mechanisms responsible for the comorbidity between metabolic syndrome and mental health

- disorders. *Neuroendocrinology*. <https://doi.org/10.1159/000355632>
- Ochoa, S., Haro, J.M., Autonell, J., Pendàs, A., Teba, F., Màrquez, M., 2003. Met and unmet needs of schizophrenia patients in a Spanish sample. *Schizophr. Bull.* <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006998>
- Ochoa, S., Haro, J.M., Usall, J., Autonell, J., Vicens, E., Asensio, F., 2005. Needs and its relation to symptom dimensions in a sample of outpatients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 75, 129–134. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.06.002>
- Oertel-Knöchel, V., Mehler, P., Thiel, C., Steinbrecher, K., Malchow, B., Tesky, V., Ademmer, K., Prvulovic, D., Banzer, W., Zopf, Y., Schmitt, A., Hänsel, F., 2014. Effects of aerobic exercise on cognitive performance and individual psychopathology in depressive and schizophrenia patients. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 264, 589–604. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0485-9>
- Ohi, K., Kataoka, Y., Shimada, T., Kuwata, A., Okubo, H., Kimura, K., Yasuyama, T., Uehara, T., Kawasaki, Y., 2019. Meta-analysis of physical activity and effects of social function and quality of life on the physical activity in patients with schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 269, 517–527. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0903-5>
- Paffenbarger, R.S., Hyde, R., Wing, A.L., Hsieh, C.C., 1986. Physical Activity, All-Cause Mortality, and Longevity of College Alumni. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJM198603063141003>
- Pajonk, F.G., Wobrock, T., Gruber, O., Scherk, H., Berner, D., Kaizl, I., Kierer, A., Müller, S., Oest, M., Meyer, T., Backens, M., Schneider-Axmann, T., Thornton, A.E., Honer, W.G., Falkai, P., 2010. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 133–143. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.193>
- Pearson, D., Grace, C., 2013. Par-Q & You. *Weight Manag.* 233–234. <https://doi.org/10.1002/9781118702758.app9>
- Pelham, T.W., Campagna, P.D., 1991. Benefits of exercise in psychiatric rehabilitation of persons with schizophrenia. *Can. J. Rehabil.*
- Peralta Martín, V., Cuesta Zorita, M.J., 1994. Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenic patients. *Actas Luso. Esp. Neurol. Psiquiatr. Cienc. Afines*.
- Pillinger, T., Beck, K., Gobjila, C., Donocik, J.G., Jauhar, S., Howes, O.D., 2017. Impaired glucose homeostasis in first-episode schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 74, 261–269. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3803>
- Poulin, M.J., Chaput, J.P., Simard, V., Vincent, P., Bernier, J., Gauthier, Y., Lanctôt, G., Saindon, J., Vincent, A., Gagnon, S., Tremblay, A., 2007. Management of antipsychotic-included weight gain: Prospective naturalistic study of the effectiveness of a supervised exercise programme. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 41, 980–989. <https://doi.org/10.1080/00048670701689428>
- Premkumar, P., Cooke, M.A., Fannon, D., Peters, E., Michel, T.M., Aasen, I., Murray, R.M., Kuipers, E., Kumari, V., 2008. Misattribution bias of threat-related facial expressions is related to a longer duration of illness and poor executive function in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Eur. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.10.004>
- Rand, K., Vallis, M., Aston, M., Price, S., Piccinini-Vallis, H., Rehman, L., Kirk, S.F.L., 2017. “It is not the diet; it is the mental part we need help with.” A multilevel analysis of psychological, emotional, and social well-being in obesity. *Int. J. Qual. Stud. Health Well-being*.

- <https://doi.org/10.1080/17482631.2017.1306421>
- Reaven, G.M., 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*.  
<https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
- Reitan, R.M., 1985. The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Therapy and Clinical Interpretation. Tucson, AZ Neuropsychol. Pres.
- Rethorst, C.D., Bernstein, I., Trivedi, M.H., 2014. Inflammation, obesity, and metabolic syndrome in depression: Analysis of the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *J. Clin. Psychiatry* 75, e1428–e1432.  
<https://doi.org/10.4088/jcp.14m09009>
- Risselada AJ, Vehof J, Bruggeman R, et al., 2012. Association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients using antipsychotics: a replication study. *Pharmacogenomics J* 12, 62–67.
- Roberts, S.H., Bailey, J.E., 2011. Incentives and barriers to lifestyle interventions for people with severe mental illness: A narrative synthesis of quantitative, qualitative and mixed methods studies. *J. Adv. Nurs.* <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2010.05546.x>
- Rosa, A.R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van Riel, W., Ayuso-Mateos, J., Kapczinski, F., Vieta, E., 2007. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Heal.*  
<https://doi.org/10.1186/1745-0179-3-5>
- Rosenbaum, S., Tiedemann, A., Sherrington, C., Curtis, J., Ward, P.B., 2014. Physical activity interventions for people with mental illness: A systematic review and meta-analysis. *J. Sci. Med. Sport.* <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2014.11.161>
- Rosenberg, M., 1965. Rosenberg: society and the adolescent self-image. *Soc. Forces*.
- Rotatori, A.F., Fox, R., Wicks, A., 1980. Weight loss with psychiatric residents in a behavioral self control program. *Psychol. Rep.* 46, 483–486.  
<https://doi.org/10.2466/pr0.1980.46.2.483>
- Rummel-Kluge, C., Komossa, K., Schwarz, S., Hunger, H., Schmid, F., Lobos, C.A., Kissling, W., Davis, J.M., Leucht, S., 2010. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.*  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.07.012>
- Ryan, M.C.M., Thakore, J.H., 2002. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: The metabolic syndrome. *Life Sci.* [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(02\)01646-6](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(02)01646-6)
- Ryan, R.M., Deci, E.L., 2000. Self-determination theory and the facilitation of intrinsic motivation, social development, and well-being. *Am. Psychol.* 55, 68–78.  
<https://doi.org/10.1037//0003-066x.55.1.68>
- Ryu, J., Jung, J.H., Kim, J., Kim, C.H., Lee, H.B., Kim, D.H., Lee, S.K., Shin, J.H., Roh, D., 2020. Outdoor cycling improves clinical symptoms, cognition and objectively measured physical activity in patients with schizophrenia: A randomized controlled trial. *J. Psychiatr. Res.* 120, 144–153.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.10.015>
- Saarni, S.E., Saarni, S.I., Fogelholm, M., Heliövaara, M., Perälä, J., Suvisaari, J., Lönnqvist, J., 2009. Body composition in psychotic disorders: A general population survey. *Psychol. Med.* <https://doi.org/10.1017/S0033291708004194>
- Sabe, M., Kaiser, S., Sentissi, O., 2020. Physical exercise for negative symptoms of schizophrenia: Systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Gen. Hosp. Psychiatry*.

- <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2019.11.002>
- Sabe, M., Sentissi, O., Kaiser, S., 2019. Meditation-based mind-body therapies for negative symptoms of schizophrenia: Systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Schizophr. Res.*  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.07.030>
- Sacchetti, E., Galluzzo, A., Panariello, A., Parrinello, G., Cappa, S.F., 2008. Self-ordered pointing and visual conditional associative learning tasks in drug-free schizophrenia spectrum disorder patients. *BMC Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1186/1471-244X-8-6>
- Scheewe, Haren, V., Sarkisyan, G., Schnack, H.G., Brouwer, R.M., de Glint, M., Hulshoff Pol, H.E., Backx, F.J.G., Kahn, R.S., Cahn, W., 2013. Exercise therapy, cardiorespiratory fitness and their effect on brain volumes: A randomised controlled trial in patients with schizophrenia and healthy controls. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 23, 675–685.  
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.08.008>
- Scheewe, T.W., Backx, F.J.G., Takken, T., Jörg, F., van Strater, A.C.P., Kroes, A.G., Kahn, R.S., Cahn, W., 2013. Exercise therapy improves mental and physical health in schizophrenia: A randomised controlled trial. *Acta Psychiatr. Scand.* 127, 464–473. <https://doi.org/10.1111/acps.12029>
- Schultz, J., 1969. *El entrenamiento autógeno: autorelajación concentrativa*. Barcelona; Editorial: Científico-Médica.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10, in: *Journal of Clinical Psychiatry*.
- Skene, S.S., Kenward, M.G., 2010. The analysis of very small samples of repeated measurements I: An adjusted sandwich estimator. *Stat. Med.* 29, 2825–2837.  
<https://doi.org/10.1002/sim.4073>
- Slade, M., Leese, M., Taylor, R., Thornicroft, G., 1999. The association between needs and quality of life in an epidemiologically representative sample of people with psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.* <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1999.tb10836.x>
- Smith, R., 1985. “Gissa Job”: The Experience of Unemployment. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)*. 291, 1263–1266. <https://doi.org/10.1136/bmj.291.6504.1263>
- Soundy, A., Faulkner, G., Taylor, A., 2007. Exploring variability and perceptions of lifestyle physical activity among individuals with severe and enduring mental health problems: A qualitative study. *J. Ment. Heal.*  
<https://doi.org/10.1080/09638230701482345>
- Speyer, H., Christian Brix Nørgaard, H., Birk, M., Karlsen, M., Storch Jakobsen, A., Pedersen, K., Hjorthøj, C., Pisinger, C., Gluud, C., Mors, O., Krogh, J., Nordentoft, M., 2016. The CHANGE trial: No superiority of lifestyle coaching plus care coordination plus treatment as usual compared to treatment as usual alone in reducing risk of cardiovascular disease in adults with schizophrenia spectrum disorders and abdominal obesity. *World Psychiatry* 15, 155–165.  
<https://doi.org/10.1002/wps.20318>
- Stanton, R., Happell, B., 2014. A systematic review of the aerobic exercise program variables for people with schizophrenia. *Curr. Sports Med. Rep.*  
<https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000069>
- Storch Jakobsen, A., Speyer, H., Nørgaard, H.C.B., Hjorthøj, C., Krogh, J., Mors, O.,



- Nordentoft, M., 2018. Associations between clinical and psychosocial factors and metabolic and cardiovascular risk factors in overweight patients with schizophrenia spectrum disorders – Baseline and two-years findings from the CHANGE trial. *Schizophr. Res.* 199, 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.047>
- Svatkova, A., Mandl, R.C.W., Scheewe, T.W., Cahn, W., Kahn, R.S., Hulshoff Pol, H.E., 2015. Physical Exercise Keeps the Brain Connected: Biking Increases White Matter Integrity in Patients with Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophr. Bull.* 41, 869–878. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv033>
- Tang, T., Glanville, J., Hayden, C.J., White, D., Barth, J.H., Balen, A.H., 2006. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum. Reprod.* <https://doi.org/10.1093/humrep/dei311>
- Taylor, C.B., Sallis, J.F., Needle, R., 1985. The relation of physical activity and exercise to mental health. *Public Health Rep.*
- Tomasik, J., Lago, S.G., Vázquez-Bourgon, J., Papiol, S., Suárez-Pinilla, P., Crespo-Facorro, B., Bahn, S., 2019. Association of Insulin Resistance with Schizophrenia Polygenic Risk Score and Response to Antipsychotic Treatment. *JAMA Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0304>
- Tumiel, E., Wichniak, A., Jarema, M., Lew-Starowicz, M., 2019. Nonpharmacological Interventions for the Treatment of Cardiometabolic Risk Factors in People With Schizophrenia—A Systematic Review. *Front. Psychiatry* 10. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00566>
- Umbrecht, D., Alberati, D., Martin-Facklam, M., Borroni, E., Youssef, E.A., Ostland, M., Wallace, T.L., Knoflach, F., Dorflinger, E., Wettstein, J.G., Bausch, A., Garibaldi, G., Santarelli, L., 2014. Effect of bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, on negative symptoms of schizophrenia: A randomized, double-blind, proof-of-concept study. *JAMA Psychiatry* 71, 637–646. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.163>
- van Tetering, M.A.J., van der Laan, A.M., de Kogel, C.H., de Groot, R.H.M., Jolles, J., 2020. Sex differences in self-regulation in early, middle and late adolescence: A large-scale cross-sectional study. *PLoS One* 15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227607>
- Van Winkel, R., Moons, T., Peerbooms, O., Rutten, B., Peuskens, J., Claes, S., Van Os, J., De Hert, M., 2010a. MTHFR genotype and differential evolution of metabolic parameters after initiation of a second generation antipsychotic: An observational study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32833bc60d>
- Van Winkel, R., Rutten, B.P., Peerbooms, O., Peuskens, J., van Os, J., De Hert, M., 2010b. MTHFR and risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.030>
- Vancampfort, D., Knapen, J., Probst, M., van Winkel, R., Deckx, S., Maurissen, K., Peuskens, J., De Hert, M., 2010. Considering a frame of reference for physical activity research related to the cardiometabolic risk profile in schizophrenia. *Psychiatry Res.* <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.03.011>
- Vancampfort, D., Vansteenkiste, M., De Hert, M., De Herdt, A., Soundy, A., Stubbs, B., Buys, R., Probst, M., 2014. Self-determination and stage of readiness to change physical activity behaviour in schizophrenia. *Ment. Health Phys. Act.* 7, 171–176. <https://doi.org/10.1016/j.mhpa.2014.06.003>
- Vancampfort, De Hert, M., De Herdt, A., Vanden Bosch, K., Soundy, A., Bernard, P.P., De Wachter, D., Probst, M., 2013a. Associations between physical activity and the built environment in patients with schizophrenia: A multi-centre study. *Gen. Hosp.*

- Psychiatry 35, 653–658. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2013.07.004>
- Vancampfort, De Hert, M., Stubbs, B., Ward, P.B., Rosenbaum, S., Soundy, A., Probst, M., 2015a. Negative symptoms are associated with lower autonomous motivation towards physical activity in people with schizophrenia. *Compr. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.10.007>
- Vancampfort, De Hert, M., Vansteenkiste, M., De Herdt, A., Scheewe, T.W., Soundy, A., Stubbs, B., Probst, M., 2013b. The importance of self-determined motivation towards physical activity in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 210, 812–818. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.10.004>
- Vancampfort, Firth, Correll, Solmi, M., Siskind, D., De Hert, M., Carney, R., Koyanagi, A., Carvalho, A.F., Gaughran, F., Stubbs, B., 2019. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions to improve physical health outcomes in people with schizophrenia: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 18, 53–66. <https://doi.org/10.1002/wps.20614>
- Vancampfort, Knapen, J., Probst, M., Scheewe, T., Remans, S., De Hert, M., 2012a. A systematic review of correlates of physical activity in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01814.x>
- Vancampfort, Probst, M., Scheewe, T., De Herdt, A., Sweers, K., Knapen, J., van Winkel, R., De Hert, M., 2013c. Relationships between physical fitness, physical activity, smoking and metabolic and mental health parameters in people with schizophrenia. *Psychiatry Res.* <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.09.026>
- Vancampfort, Probst, M., Skjaerven, L.H., Catalán-Matamoros, D., Lundvik-Gyllensten, A., Gómez-Conesa, A., Ijntema, R., de Hert, M., 2012b. Systematic review of the benefits of physical therapy within a multidisciplinary care approach for people with schizophrenia. *Phys. Ther.* <https://doi.org/10.2522/ptj.20110218>
- Vancampfort, Stubbs, B., Venigalla, S.K., Probst, M., 2015b. Adopting and maintaining physical activity behaviours in people with severe mental illness: The importance of autonomous motivation. *Prev. Med. (Baltim)*. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2015.09.006>
- Vancampfort, Vansteelandt, K., Scheewe, T., Probst, M., Knapen, J., De Herdt, A., De Hert, M., 2012c. Yoga in schizophrenia: A systematic review of randomised controlled trials. *Acta Psychiatr. Scand.* <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01865.x>
- Vansteenkiste, M., Niemiec, C., Soenens, B., 2010. The development of the five mini-theories of self-determination theory: an historical overview, emerging trends, and future directions, in: Urdan, T., Karabenock, S. (Eds.), *The Decade Ahead: Theoretical Perspectives on Motivation and Achievement: Volume 16 Part A*. pp. 105–166.
- Varambally, S., Gangadhar, B.N., Thirthalli, J., Jagannathan, A., Kumar, S., Venkatasubramanian, G., Muralidhar, D., Subbakrishna, D.K., Nagendra, H.R., 2012. Therapeutic efficacy of add-on yogasana intervention in stabilized outpatient schizophrenia: Randomized controlled comparison with exercise and waitlist. *Indian J. Psychiatry* 54, 227–232. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.102414>
- Ventura, J., Hellemann, G.S., Thames, A.D., Koellner, V., Nuechterlein, K.H., 2009. Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.035>
- Ventura, J., Thames, A.D., Wood, R.C., Guzik, L.H., Hellemann, G.S., 2010. Disorganization and reality distortion in schizophrenia: A meta-analysis of the relationship between positive symptoms and neurocognitive deficits. *Schizophr.*

- Res. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.033>
- Ventura J et al, 2013. Memory functioning and negative symptoms as differential predictors of social problem solving skills in schizophrenia. *Schizophr Res* 143, 307–311. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Viljoen, M., Roos, J.L., 2020. Physical exercise and the patient with schizophrenia. *Aust. J. Gen. Pract.* 49, 803–808. <https://doi.org/10.31128/AJGP-04-20-5384>
- Visciglia, E., Lewis, S., 2011. Yoga therapy as an adjunctive treatment for schizophrenia: A randomized, controlled pilot study. *J. Altern. Complement. Med.* 17, 601–607. <https://doi.org/10.1089/acm.2010.0075>
- Vogel, J.S., van der Gaag, M., Slofstra, C., Knegtering, H., Bruins, J., Castelein, S., 2019. The effect of mind-body and aerobic exercise on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.03.012>
- Von Hausswolff-Juhlin, Y., Bjartveit, M., Lindström, E., Jones, P., 2009. Schizophrenia and physical health problems, in: *Acta Psychiatrica Scandinavica*. pp. 15–21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01309.x>
- Ward, M.C., White, D.T., Druss, B.G., 2015. A meta-review of lifestyle interventions for cardiovascular risk factors in the general medical population: Lessons for individuals with serious mental illness, in: *Journal of Clinical Psychiatry. Physicians Postgraduate Press Inc.*, pp. e477–e486. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08657>
- Ware, J E, Kosinski, M., Keller, S., 1994. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual.
- Ware, J.E., Snow, K.K., Kosinski, M., Gandek, B., 1993. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. Bost. New Engl. Med. Cent.
- Wechsler, D., 2008. Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition. San Antonio, TX.
- Wei, M., Kampert, J.B., Barlow, C.E., Nichaman, M.Z., Gibbons, L.W., Paffenbarger, R.S., Blair, S.N., 1999. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *J. Am. Med. Assoc.* <https://doi.org/10.1001/jama.282.16.1547>
- Whelton, S.P., Chin, A., Xin, X., He, J., 2002. Effect of aerobic exercise on blood pressure: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.* 136, 493–503. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-136-7-200204020-00006>
- Whiteman, A.S., Young, D.E., He, X., Chen, T.C., Wagenaar, R.C., Stern, C.E., Schon, K., 2014. Interaction between serum BDNF and aerobic fitness predicts recognition memory in healthy young adults. *Behav. Brain Res.* <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.11.023>
- Wiersma, D., 2006. Needs of people with severe mental illness. *Acta Psychiatr. Scand.* <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00728.x>
- Wilsgaard, T., Schirmer, H., Arnesen, E., 2000. Impact of body weight on blood pressure with a focus sex differences: The Tromso study, 1986-1995. *Arch. Intern. Med.* 160, 2847–2853. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.18.2847>
- World Health Organization, 1999. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva.
- World Health Organization, 1992. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines.
- World Health Organization, 1949. International Classification of Diseases. Sixth Revision (ICD-6). Geneva.
- Worswick, E., Dimic, S., Wildgrube, C., Priebe, S., 2018. Negative Symptoms and

- Avoidance of Social Interaction: A Study of Non-Verbal Behaviour. *Psychopathology* 51, 1–9. <https://doi.org/10.1159/000484414>
- Wu, M.K., Wang, C.K., Bai, Y.M., Huang, C.Y., Lee, S. Da, 2007. Outcomes of obese, clozapine-treated inpatients with schizophrenia placed on a six-month diet and physical activity program. *Psychiatr. Serv.* 58, 544–550. <https://doi.org/10.1176/ps.2007.58.4.544>
- Wu, R., Zhao, J., Jin, H., Shao, P., 2008. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain. *JAMA J. ...* 299, 185–193.
- Ziedonis, D.M., George, T.P., 1997. Schizophrenia and nicotine use: Report of a pilot smoking cessation program and review of neurobiological and clinical issues. *Schizophr. Bull.* <https://doi.org/10.1093/schbul/23.2.247>
- Zimmerman, R.S., Connor, C., 1989. Health Promotion in Context: The Effects of Significant Others on Health Behavior Change. *Heal. Educ. Behav.* 16, 57–75. <https://doi.org/10.1177/109019818901600108>

## **10.ANEXOS**



## **ANEXO 1: Cuestionario de aptitud para la actividad física (*Physical Activity Readiness Questionnaire, PAR-Q & YOU*)**

### [CUESTIONARIO PARQ]

Comenzar un programa de ejercicio o actividad física no suele conllevar riesgo para la mayoría de las personas, pero algunas tendrían que consultar a su médico o realizarse un reconocimiento antes de iniciarse.

Si usted **tiene entre 15 y 69 años** de edad y desea comenzar a ser activo y desarrollar algún programa de ejercicio o actividad física, es recomendable que conteste las siete preguntas descritas en el cuestionario PAR-Q (Physical Activity Readiness Questionnaire). Con las respuestas que usted proporcione, el resultado del cuestionario le indicará si puede comenzar con el programa, de una forma razonablemente segura, o si debería consultar con su médico antes de iniciarse.

Si es mayor de 69 años, y no está acostumbrado a realizar ejercicio, en cualquier caso, consulte con su médico.

El sentido común es la mejor guía para contestar a estas preguntas. Por favor, léalas cuidadosamente y conteste a cada una con honestidad: Indique SI o NO.

Sí	No	
		¿Le ha dicho su médico alguna vez que padece una enfermedad cardíaca y que sólo debe hacer aquella actividad física que le aconseje un médico?
		¿Tiene dolor en el pecho cuando hace actividad física?
		En el último mes, ¿ha tenido dolor en el pecho cuando no hacía actividad física?
		¿Pierde el equilibrio debido a mareos o se ha desmayado alguna vez?
		¿Tiene problemas en huesos o articulaciones (por ejemplo, espalda, rodilla o cadera) que puedan empeorar si aumenta la actividad física?
		¿Le receta su médico algún medicamento para la tensión arterial o un problema cardíaco?
		¿Conoce alguna razón por la cual no debería realizar actividad física?

### Si usted respondió:

<b>NO</b> a todas las preguntas	<b>SI</b> a una o más preguntas
<p><b>Puede comenzar</b> un programa de actividad física, <b>de una forma razonablemente segura</b>, siguiendo estas premisas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Comience a realizar más actividad física de una manera gradual y progresiva.</li> <li>Siga las recomendaciones sobre Actividad física para la Salud que establece la Organización Mundial de la Salud.</li> <li>Consulte con un profesional de la actividad física cualificado para que evalúe su condición física y planifique correctamente su actividad.</li> </ul> <p>Es muy recomendable que evalúe también su tensión arterial. Si tiene más de 144/94, hable con su médico antes de iniciar el programa de actividad física.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Consulte con su médico antes de empezar</b> un programa de actividad física, indicándole que realizó este cuestionario y las preguntas en las que respondió SI.</li> <li>Si usted es personal de la UZ, contacte con el Servicio de Vigilancia de la Salud y pida cita para un reconocimiento médico.</li> <li>Si usted no es personal de la UZ, puede consultar con su médico de cabecera o acudir a un especialista en Medicina del Deporte para realizarse un reconocimiento médico con prueba de esfuerzo.</li> </ul>

Nota: este cuestionario es **válido para un máximo de 12 meses** a partir de la fecha en que se completa y se convierte en inválido si su condición cambia de manera que usted debiera responder **SÍ** a cualquiera de las 7 preguntas.

La Universidad de Zaragoza no asume ninguna responsabilidad legal respecto a las personas que realizan actividad física y/o que han contestado a este cuestionario. En caso de duda le recomendamos que consulte a su médico.

De: Pearson, D., & Grace, C. (2013). Par-Q & You. Weight Management, revisado, 233–234.  
<https://doi.org/10.1002/9781118702758.app9>

**ANEXO 2: Índice de comorbilidad de Charlson\_ajustado por edad ( Age-adjusted Charlson Comorbidity Index, ACCI)**

Cuadro I   Índice de comorbilidad de Charlson		
Comorbilidad	Presente	Puntos
Infarto del miocardio		1
Insuficiencia cardíaca congestiva		1
Enfermedad vascular periférica		1
Enfermedad vascular cerebral (excepto hemiplejía)		1
Demencia		1
Enfermedad pulmonar crónica		1
Enfermedad del tejido conectivo		1
Enfermedad ulcerosa		1
Enfermedad hepática leve		1
Diabetes (sin complicaciones)		1
Diabetes con daño a órgano blanco		2
Hemiplejía		2
Enfermedad renal moderada o severa		2
Tumor sólido secundario (no metastásico)		2
Leucemia		2
Linfoma, mieloma múltiple		2
Enfermedad hepática moderada o severa		3
Tumor sólido secundario metastásico		6
Sida		6
Comentarios:		
	Puntuación:	_____
<b>Extensión opcional</b>		
Edad (años)		
50-59		1
60-69		2
70-79		3
80-89		4
90-99		5
Total de la puntuación combinada (comorbilidad + edad)		_____

De: Charlson M.E. et al., (1987): A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies. Development and validation. J. Chron Dis, 46(5): 373-83.



**ANEXO 3: Escala de síndromes Positivos y Negativos\_(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)**

**RESUMEN DE PUNTUACIONES**

Escala Positiva (PANSS-P)							
1. Delirios	1	2	3	4	5	6	7
2. Desorganización Conceptual	1	2	3	4	5	6	7
3. Alucinaciones	1	2	3	4	5	6	7
4. Excitación	1	2	3	4	5	6	7
5. Grandiosidad	1	2	3	4	5	6	7
6. Suspiciacia/perjuicio	1	2	3	4	5	6	7
7. Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7
Total PANSS-P							
Escala Negativa (PANSS-N)							
1. Embotamiento afectivo	1	2	3	4	5	6	7
2. Retraimiento emocional	1	2	3	4	5	6	7
3. Contacto pobre	1	2	3	4	5	6	7
4. Retraimiento social	1	2	3	4	5	6	7
5. Pensamiento abstracto	1	2	3	4	5	6	7
6. Fluidez de la conversación	1	2	3	4	5	6	7
7. Pensamiento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7
Total PANSS-N							
Índice compuesto (Total PANN-P)- (Total PANSS-N)							
Psicopatología General (PANSS-PG)							
1. Preocupación somática	1	2	3	4	5	6	7
2. Ansiedad	1	2	3	4	5	6	7
3. Sentimientos de culpa	1	2	3	4	5	6	7
4. Tensión motora	1	2	3	4	5	6	7
5. Manierismos / posturas	1	2	3	4	5	6	7
6. Depresión	1	2	3	4	5	6	7
7. Enlentecimiento motor	1	2	3	4	5	6	7
8. Falta de colaboración	1	2	3	4	5	6	7
9. Pensamientos inusuales	1	2	3	4	5	6	7
10. Desorientación	1	2	3	4	5	6	7
11. Atención deficiente	1	2	3	4	5	6	7
12. Ausencia de insight	1	2	3	4	5	6	7
13. Trastornos de la volición	1	2	3	4	5	6	7
14. Control deficiente de los impulsos	1	2	3	4	5	6	7
15. Ensimismamiento	1	2	3	4	5	6	7
16. Evitación social activa	1	2	3	4	5	6	7
Total PANSS-PG							

De: Peralta V & Cuesta MJ (1994). Validación de la escala de síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. Acta Luso-Españolas de Neurología y Psiquiatría, 22 (4):171-177.

**ANEXO 4: Escala de Impresión Clínica Global (CGI, Clinical Global Impression)**

**Gravedad de la enfermedad: (CGI-SI)**

Basándose en su experiencia clínica ¿cuál es la gravedad de la enfermedad en el momento actual?

- ☐ 0.- No evaluado.
- ☐ 1.- Normal, no enfermo.
- ☐ 2.- Dudosamente enfermo.
- ☐ 3.- Levemente enfermo.
- ☐ 4.- Moderadamente enfermo.
- ☐ 5.- Marcadamente enfermo.
- ☐ 6.- Gravemente enfermo.
- ☐ 7.- Entre los pacientes más extremamente enfermos.

**Mejoría Global: (CGI-GI)**

Comparado con el estado inicial ¿Cómo se encuentra el paciente en estos momentos? Puntúe la mejoría total independientemente de que a su juicio se deba o no por completo al tratamiento).

- ☐ 0.- No evaluado.
- ☐ 1.- Mucho mejor.
- ☐ 2.- Moderadamente mejor.
- ☐ 3.- Levemente mejor.
- ☐ 4.- Sin cambios.
- ☐ 5.- Levemente peor.
- ☐ 6.- Moderadamente peor.
- ☐ 7.- Mucho peor.

De: Haro JM et al., (2003). The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. Acta Psychiatrica Scand; 107 (Suppl 416): 16-23.

## **ANEXO 5: Escala de Autoestima de Rosenberg**

### **ESCALA DE AUTOESTIMA DE ROSENBERG (RSE)** (Rosenberg, 1965; Atienza, Balaguer, & Moreno, 2000)

**Por favor, lee las frases que figuran a continuación y señala el nivel de acuerdo o desacuerdo que tienes con cada una de ellas, marcando con un aspa la alternativa elegida.**

		Muy en desacuerdo	En desacuerdo	De acuerdo	Muy de acuerdo
1	Me siento una persona tan valiosa como las otras	1	2	3	4
2	Generalmente me inclino a pensar que soy un fracaso	1	2	3	4
3	Creo que tengo algunas cualidades buenas	1	2	3	4
4	Soy capaz de hacer las cosas tan bien como los demás	1	2	3	4
5	Creo que no tengo mucho de lo que estar orgulloso	1	2	3	4
6	Tengo una actitud positiva hacia mí mismo	1	2	3	4
7	En general me siento satisfecho conmigo mismo	1	2	3	4
8	Me gustaría tener más respeto por mí mismo	1	2	3	4
9	Realmente me siento inútil en algunas ocasiones	1	2	3	4
10	A veces pienso que no sirvo para nada	1	2	3	4

De: Atienza F.L, Moreno Y & Balaguer I (2000). Analisis de la dimensionalidad de la Escala de Autoestima de Rosenberg en una muestra de adolescentes valencianos. Revista de Psicología. Universitas Tarraconensis, vol XXII (1-2): 29-42.

**ANEXO 6: Escala de Estima corporal (Body Esteem Scale, BES)**

**Anexo 2. Escala de Estima Corporal (BES)**

Nombre: _____	Folio: _____
Edad: _____	Peso: _____ Talla: _____
Universidad: _____	Carrera: _____
Actividad física: _____	Frecuencia (Días y horas a la semana): _____

**INSTRUCCIONES**

A continuación se le presenta una lista de diferentes aspectos corporales. Indique con una **X** la casilla que mejor corresponda a sus sentimientos respecto a los diferentes aspectos, de acuerdo a los siguientes criterios:

	Fuertes sentimientos negativos	Sentimiento s negativos	No tengo sentimientos positivos ni negativos	Sentimientos positivos moderados	Fuertes sentimientos positivos
1. Olor corporal					
2. Apetito					
3. Nariz					
4. Resistencia física					
5. Reflejos					
6. Labios					
7. Fuerza muscular					
8. Cintura					
9. Nivel de energía					
10. Muslos					
11. Orejas					
12. Biceps					
13. Barbilla					

14. Estructura corporal					
15. Coordinación física					
16. Nalgas.					
17. Agilidad					
18. Anchura de los hombros					
19. Brazos					
20. Pecho					
21. Aspecto de los ojos					
22. Mejillas					
23. Cadera					
24. Piernas					
25. Figura o apariencia					
26. Deseo sexual					
27. Pies					
28. Genitales					
29. Aspecto del abdomen					
30. Salud					
31. Actividades sexuales					
32. Vello corporal					
33. Condición física					
34. Cara					
35. Peso					

De: Jorquera-Rodero M et al., (2005). La escala de Estima Corporal (BES). Revista de psicopatología y psicología clínica Vol.10, num 3, 173-192.

**ANEXO 7: Cuestionario internacional de actividad física** (*International Physical Activity Questionnaire, IPAQ*).

**CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FISICA**

**IPAQ: FORMATO CORTO AUTOADMINISTRADO DE LOS ULTIMOS 7 DIAS**

**PARA SER UTILIZADO CON ADULTOS (15- 69 años)**

Las preguntas se referirán al tiempo que usted destinó a estar físicamente activo en los **últimos 7 días**. Por favor responda a cada pregunta aún si no se considera una persona activa. Por favor, piense acerca de las actividades que realiza en su trabajo, como parte de sus tareas en el hogar o en el jardín, moviéndose de un lugar a otro, o en su tiempo libre para la recreación, el ejercicio o el deporte.

*Piense en todas las actividades **intensas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Las actividades físicas **intensas** se refieren a aquellas que implican un esfuerzo físico intenso y que lo hacen respirar mucho más intensamente que lo normal. Piense solo en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos **10 minutos** seguidos.*

1. Durante los **últimos 7 días**, ¿en cuantos realizó actividades físicas **intensas** tales como levantar pesos pesados, cavar, hacer ejercicios aeróbicos o andar rápido en bicicleta?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

☐ Ninguna actividad física intensa



**Vaya a la pregunta 3**

2. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física **intensa** en uno de esos días?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

☐ No sabe/No está seguro

☐

*Piense en todas las actividades **moderadas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Las actividades **moderadas** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado que lo hace respirar algo más intensamente que lo normal. Piense solo en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos **10 minutos** seguidos.*

3. Durante los **últimos 7 días**, ¿en cuántos días hizo actividades físicas **moderadas** como transportar pesos livianos, andar en bicicleta a velocidad regular o jugar dobles de tenis? **No** incluya caminar.

\_\_\_\_\_ **días por semana**

☐ Ninguna actividad física moderada



**Vaya a la pregunta 5**

4. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física **moderada** en uno de esos días?

\_\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_\_ minutos por día

☐ No sabe/No está seguro

*Piense en el tiempo que usted dedicó a **caminar** en los **últimos 7 días**. Esto incluye caminar en el trabajo o en la casa, para trasladarse de un lugar a otro, o cualquier otra caminata que usted podría hacer solamente para la recreación, el deporte, el ejercicio o el ocio.*

5. Durante los **últimos 7 días**, ¿En cuántos **camino** por lo menos **10 minutos** seguidos?

\_\_\_\_\_ días por semana

☐ Ninguna caminata



**Vaya a la pregunta 7**

6. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?

\_\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_\_ minutos por día

☐ No sabe/No está seguro

*La última pregunta es acerca del tiempo que pasó usted **sentado** durante los días hábiles de los **últimos 7 días**. Esto incluye el tiempo dedicado al trabajo, en la casa, en una clase, y durante el tiempo libre. Puede incluir el tiempo que pasó sentado ante un escritorio, visitando amigos, leyendo, viajando en ómnibus, o sentado o recostado mirando la televisión.*

7. Durante los **últimos 7 días** ¿cuánto tiempo pasó **sentado** durante un **día hábil**?

\_\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_\_ minutos por día

☐ No sabe/No está seguro

De: Carrera Y (2017). Cuestionario Internacional de actividad física (IPAQ). Revista Enfermería del Trabajo, 7 (11): 49-54.

**Anexo 8. Cuestionario de actividad física en el tiempo libre de Godin-Shephard**  
(*Godin-Shephard Leisure Time Exercise Questionnaire, G-LTEQ*)

**CUESTIONARIO SOBRE EL EJERCICIO EN EL TIEMPO LIBRE**  
(Godin y Shepard, 1985)

Sexo: F ( ) M ( )    Edad: _____    Nivel: _____
--

**INSTRUCCIONES**

Lea este cuestionario, es individual, por favor, contéstelo de la manera más clara posible. Sea breve y responda de acuerdo a los ejercicios que usted acostumbra realizar en su tiempo libre.

1. CONSIDERANDO UN PERÍODO DE UNA SEMANA. ¿CUÁNTO TIEMPO REALIZA UNA ACTIVIDAD EXTENUANTE **POR MÁS DE 15 MINUTOS** DURANTE SU TIEMPO LIBRE?

Escriba en cada línea el número de veces que realiza el ejercicio

<b>A. EJERCICIO EXTENUANTE</b> <b>(El corazón late fuerte o rápidamente, mucha fatiga)</b> Por ejemplo: Correr, jugar fútbol, jugar baloncesto, nadar vigorosamente, ciclismo vigoroso y de larga distancia, subir gradas rápidamente, aeróbicos de alto impacto, trotar, ciclismo de montaña, levantar pesas, bailar vigorosamente.	<b>Veces por semana</b>  _____
--	--------------------------------------

<b>B. EJERCICIO MODERADO</b> <b>(No exhaustivo, no fatiga)</b> Por ejemplo: Jugar voleibol, caminata rápida, aeróbicos de bajo impacto, béisbol, ciclismo suave (recreativo).	<b>Veces por semana</b>  _____
---	--------------------------------------

<b>C. EJERCICIO LIVIANO</b> <b>(Mínimo esfuerzo, nada fatiga)</b> Por ejemplo : Hacer ejercicios de relajación y respiración, yoga, caminata normal-lenta, jugar billar, ajedrez.	<b>Veces por semana</b>  _____
---	--------------------------------------

Considerando un período de 7 días (una semana normal) de su vida, durante su tiempo libre, **cuántos días** ocupa para hacer actividades físicas o ejercicios, por un período bastante largo, que le hagan sudar y que su corazón llegue a latir fuertemente.

Siempre o frecuentemente/\_\_\_/    Algunas veces/\_\_\_/    Nunca o rara vez/\_\_\_/

Adaptada de: Godin G. (2011), The Godin-Shephard Leisure-Time Physical Activity Questionnaire. The Health& Fitness Journal of Canada, 4 (1): 18-22.



**ANEXO 9: Regulación del comportamiento en escala de ejercicio (*The Behavioral Regulation in Exercise Questionnaire, BREQ-2*)**

Yo hago ejercicio...	Totalmente en desacuerdo	Algo en desacuerdo	Neutro	Algo de acuerdo	Totalmente de acuerdo
Porque los demás me dicen que debo hacerlo	1	2	3	4	5
Porque me siento culpable cuando no practico	1	2	3	4	5
Porque valoro los beneficios que tiene el ejercicio físico	1	2	3	4	5
Porque creo que el ejercicio es divertido	1	2	3	4	5
No veo por qué tengo que hacer ejercicio	1	2	3	4	5
Porque mis amigos/familia/pareja me dicen que debo hacerlo	1	2	3	4	5
Porque no me siento bien conmigo mismo si falto a la sesión	1	2	3	4	5
Porque para mí es importante hacer ejercicio regularmente	1	2	3	4	5
No veo por qué debo molestarme en hacer ejercicio	1	2	3	4	5
Porque disfruto con las sesiones prácticas	1	2	3	4	5
Para complacer a otras personas	1	2	3	4	5
No veo el sentido de hacer ejercicio	1	2	3	4	5
Porque siento que he fallado cuando no he realizado un rato de ejercicio	1	2	3	4	5
Porque pienso que es importante hacer el esfuerzo de ejercitarse regularmente	1	2	3	4	5
Porque encuentro el ejercicio una actividad agradable	1	2	3	4	5
Porque me siento bajo la presión de mis amigos/familia para realizar ejercicio	1	2	3	4	5
Porque me pongo nervioso si no hago ejercicio regularmente	1	2	3	4	5
Porque me resulta placentero y satisfactorio el hacer ejercicio	1	2	3	4	5
Pienso que hacer ejercicio es una pérdida de tiempo	1	2	3	4	5

Regulación intrínseca: 4, 10, 15, 18  
 Regulación identificada: 3, 8, 14, 17  
 Regulación introyectada: 2, 7, 13  
 Regulación externa: 1, 6, 11, 16  
 Desmotivación: 5, 9, 12, 19

De: Moreno JA., Cervelló E.M., & Martínez A. (2007): Measuring self-determination motivation in a physical fitness setting: validation of the Behavioral Regulation in Exercise Questionnaire-2 (BREQ-2) in a Spanish sample. *The Journal of Sport Medicine and Physical Fitness*, 47 (3): 366-378.

**ANEXO 10: Escala de Adherencia a la Dieta Mediterránea (MEDAS)**

PREGUNTAS	MARQUE O APUNTE AQUÍ SU RESPUESTA
1. ¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
2. ¿Cuanto aceite de oliva consume en total <u>al día</u> (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)?	<input type="checkbox"/> <2 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 4 o más cucharadas
3. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume <u>al día</u> ? (las guarniciones o acompañamientos = 1/2 ración) 1 ración = 200 g	
4. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume <u>al día</u> ?	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 o más al día
5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume <u>al día</u> ? (ración: 100 - 150 g)	<input type="checkbox"/> < 1 al día <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 o más
6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume <u>al día</u> ? (porción individual: 12 g)	<input type="checkbox"/> < 1 al día <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 o más
7. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume <u>al día</u> ? (200 cc / botella pequeña)	<input type="checkbox"/> < 1 al día <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 o más
8. ¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume <u>a la semana</u> ? (1 vaso = 200 cc)	
10. ¿Cuántas raciones de pescado-mariscos consume <u>a la semana</u> ? (1 plato pieza o ración: 100 - 150 de pescado o 4 - 5 piezas o 200 g de marisco)	
9. ¿Cuántas raciones de legumbres consume <u>a la semana</u> ? (1 plato o ración de 150 g)	
11. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulce o pasteles <u>a la semana</u> ?	
12. ¿Cuántas veces consume frutos secos <u>a la semana</u> ? (ración 30 g)	
13. ¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? (carne de pollo: 1 pieza o ración de 100 - 150 g)	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
14. ¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?	

De: Martínez-González, M.A et al., (2012): A 14-item mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: The PREDIMED trial. PLoS One 7(8).

**ANEXO 11:** Cuestionario SF-36 sobre el Estado de Salud (*Short-Form*, SF-36).

## Su Salud y Bienestar

**Por favor conteste las siguientes preguntas. Algunas preguntas pueden parecerse a otras pero cada una es diferente.**

**Tómese el tiempo necesario para leer cada pregunta, y marque con una ☒ la casilla que mejor describa su respuesta.**

***¡Gracias por contestar a estas preguntas!***

**1. En general, usted diría que su salud es:**

<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala

**2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?:**

Mucho mejor ahora que hace un año	Algo mejor ahora que hace un año	Más o menos igual que hace un año	Algo peor ahora que hace un año	Mucho peor ahora que hace un año
<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>

**3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?**

	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
a <u>Esfuerzos intensos</u> , tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores.	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
b <u>Esfuerzos moderados</u> , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora.	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
c Coger o llevar la bolsa de la compra.	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
d Subir <u>varios</u> pisos por la escalera.	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
e Subir <u>un sólo</u> piso por la escalera.	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
f Agacharse o arrodillarse.	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
g Caminar <u>un kilómetro o más</u>	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
h Caminar varios centenares de metros.	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
i Caminar unos 100 metros.	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
j Bañarse o vestirse por sí mismo.	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>

**4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?**

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
b ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer?	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
c ¿Tuvo que <u>dejar de hacer algunas tareas</u> en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
d ¿Tuvo <u>dificultad</u> para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)?	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>

**5. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?**

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c ¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas <u>menos cuidadosamente</u> que de costumbre, <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

**6. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?**

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

**7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?**

No, ninguno	Sí, muy poco	Sí, un poco	Sí, moderado	Sí, mucho	Sí, muchísimo
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

**8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?**

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5



**9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia...**

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a se sintió lleno de vitalidad?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b estuvo muy nervioso?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d se sintió calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
e tuvo mucha energía?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
f se sintió desanimado y deprimido?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
g se sintió agotado?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
h se sintió feliz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
i se sintió cansado?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

**10. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?**

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

**11. Por favor diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:**

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
a Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b Estoy tan sano como cualquiera	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c Creo que mi salud va a empeorar	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d Mi salud es excelente	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

***Gracias por contestar a estas preguntas***

De: Alonso J, Prieto L, Anto JM (1995): La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. Medicina Clínica, 104 (20):771-776.

## **ANEXO 12: Prueba Breve de Evaluación del Funcionamiento (*Functioning Assessment Short test, FAST*)**

### **PRUEBA BREVE DE EVALUACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO (FAST)**

**¿Cuál es el grado de dificultad del paciente en relación con los siguientes aspectos?**

Interrogue al paciente respecto a las áreas de funcionamiento que se especifican a continuación, utilizando la siguiente escala: (0): Ninguna, (1): Poca, (2): Bastante o (3): Mucha.

<b>AUTONOMIA</b>	
1. Encargarse de las tareas de la casa	(0) (1) (2) (3)
2. Vivir solo	(0) (1) (2) (3)
3. Hacer la compra	(0) (1) (2) (3)
4. Cuidar de sí mismo (aspecto físico, higiene...)	(0) (1) (2) (3)
<b>FUNCIONAMIENTO LABORAL</b>	
5. Realizar un trabajo remunerado	(0) (1) (2) (3)
6. Acabar las tareas tan rápido como era necesario	(0) (1) (2) (3)
7. Trabajar en lo que estudió	(0) (1) (2) (3)
8. Cobrar de acuerdo con el puesto que ocupa	(0) (1) (2) (3)
9. Alcanzar el rendimiento previsto por la empresa	(0) (1) (2) (3)
<b>FUNCIONAMIENTO COGNITIVO</b>	
10. Concentrarse en la lectura, película	(0) (1) (2) (3)
11. Hacer cálculos mentales	(0) (1) (2) (3)
12. Resolver adecuadamente un problema	(0) (1) (2) (3)
13. Recordar el nombre de gente nueva	(0) (1) (2) (3)
14. Aprender una nueva información	(0) (1) (2) (3)
<b>FINANZAS</b>	
15. Manejar el propio dinero	(0) (1) (2) (3)
16. Hacer compras equilibradas	(0) (1) (2) (3)
<b>RELACIONES INTERPERSONALES</b>	
17. Mantener una amistad	(0) (1) (2) (3)
18. Participar en actividades sociales	(0) (1) (2) (3)
19. Llevarse bien con personas cercanas	(0) (1) (2) (3)
20. Convivencia familiar	(0) (1) (2) (3)
21. Relaciones sexuales satisfactorias	(0) (1) (2) (3)
22. Capaz de defender los propios intereses	(0) (1) (2) (3)
<b>OCIO</b>	
23. Practicar deporte o ejercicio	(0) (1) (2) (3)
24. Tener una afición	(0) (1) (2) (3)

De: González-Ortega I et al., (2010): Validation and use of the functioning assessment short test in first psychotic episodes. J Nerv Mental Disorders, 198(11):836-40.

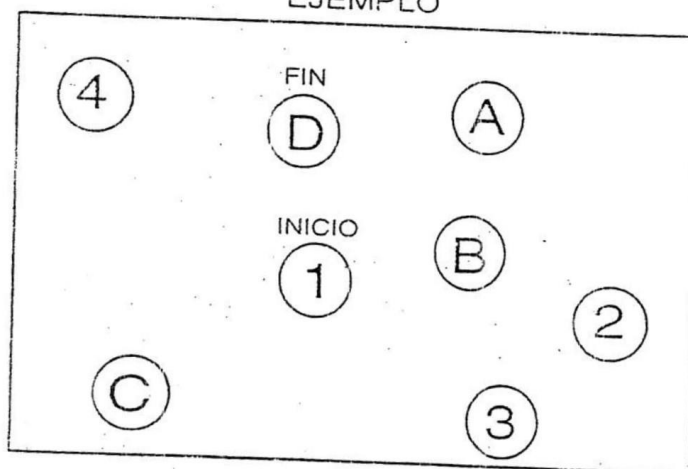
**ANEXO 13: Test del trazo parte B (*Trail Making Test, TMT-B*)**

TRAIL MAKING TEST

PARTE B

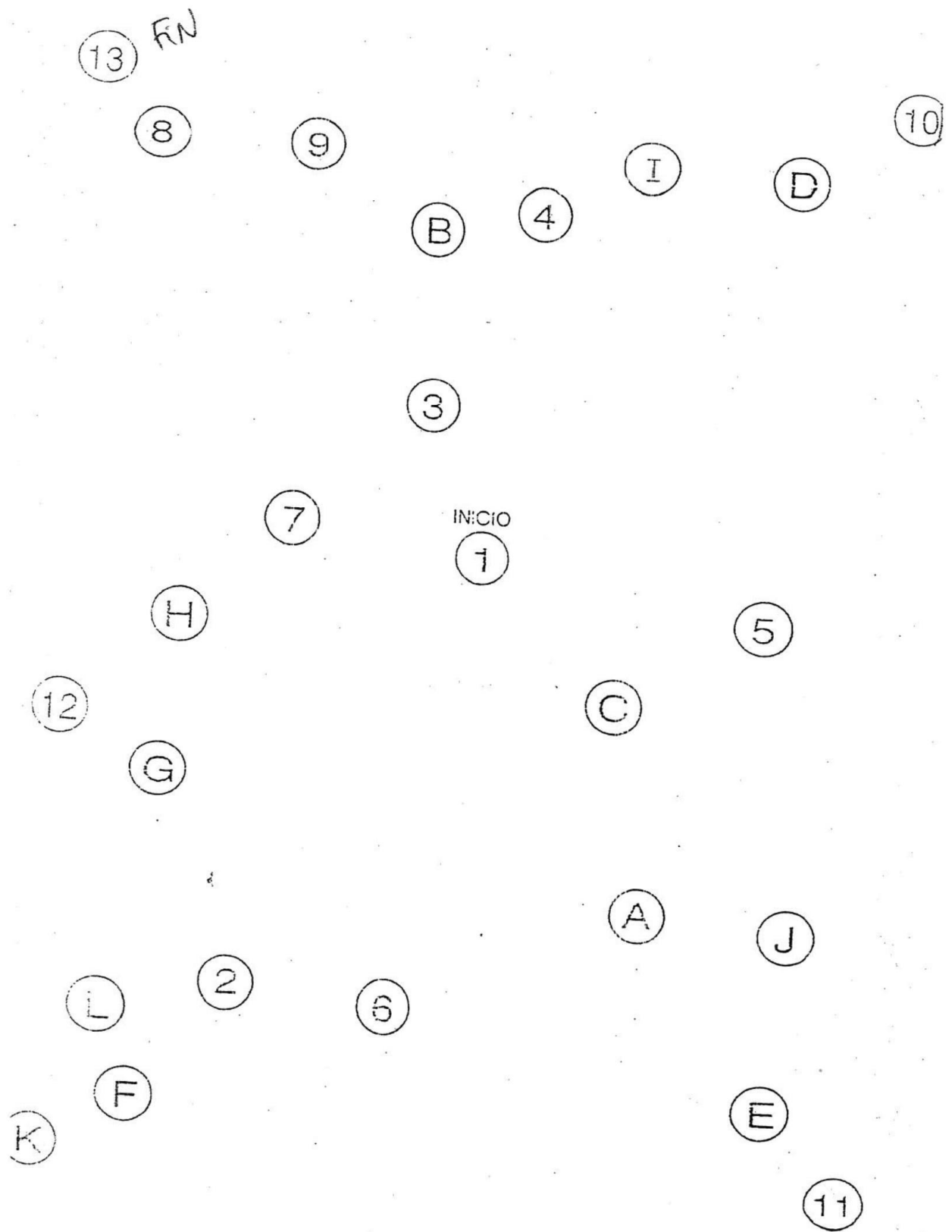
NOMBRE	F. NAC.	EDAD	AÑOS
ESTUDIOS	PROFESION		
N.º	F. VALORACION		

EJEMPLO



TIEMPO:





Adaptado de: Fernández AL., Marino JC., Alderete AM (2002): Estandarización y validez conceptual del test del trazo en una muestra de artículos argentinos. Revista de Neurología Argentina, 27: 83-88.

**ANEXO 14. Clave de números (*Digit Symbol Substitution Test, DSST*)**

**3 Clave de números – Codificación**

1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	⊥	□	└	□	○	∧	×	=

**Ejemplos**

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4

5	6	3	1	4	1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3

7	2	8	1	9	5	8	4	7	3	6	2	5	1	9	2	8	3	7	4

6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7	9	2	8	1	7

9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6

2	7	3	6	5	1	9	8	4	5	7	3	1	4	8	7	9	1	4	5

7	1	8	2	9	3	6	7	2	8	5	2	3	1	4	8	4	2	7	6

Adaptado de: Wechsler D (2008). Escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-IV). Manual de corrección y aplicación. Ed Pearson.

**ANEXO 15: La prueba de intervalo de inversos (*Digit Span Test*, DST, backward)**

	ORDEN INVERSO Elemento/Intento	Punt. intento		Puntuación elemento		
1	2-4	0	1	0	1	2
	5-7	0	1	0	1	2
2	6-2-9	0	1	0	1	2
	4-1-5	0	1	0	1	2
3	3-2-7-9	0	1	0	1	2
	4-9-6-8	0	1	0	1	2
4	1-5-2-8-6	0	1	0	1	2
	6-1-8-4-3	0	1	0	1	2
5	5-3-9-4-1-8	0	1	0	1	2
	7-2-4-8-5-6	0	1	0	1	2
6	8-1-2-9-3-6-5	0	1	0	1	2
	4-7-3-9-1-2-8	0	1	0	1	2
7	9-4-3-7-6-2-5-8	0	1	0	1	2
	7-2-8-1-9-6-5-3	0	1	0	1	2
Puntuación orden inverso (máxima 14)						

Adaptado de: Wechsler D (2008). Escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-IV). Manual de corrección y aplicación. Ed Pearson.

## **ANEXO A: Informe del Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria**



### **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA IDIVAL**



**T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO**, Secretario/a del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA**

#### **CERTIFICA**

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Investigador Principal del estudio:

**TÍTULO: Impacto del ejercicio aeróbico (un programa de ejercicio) en el síndrome metabólico, la neurocognición y el empoderamiento en individuos con trastorno mental grave incluyendo depresión, trastorno bipolar y psicosis: un estudio longitudinal.**

**TIPO DE ESTUDIO: Proyecto de Investigación (Código interno:2016.062)**

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIC, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA**, actuando como investigador principal el Dr./Dra. **MARIA BLANCA FERNÁNDEZ-ABASCAL PUENTE**

Como queda reflejado en el Acta: 8/2016.



Lo que firmo en Santander, a **6 de mayo de 2016**

**T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO**  
Secretario/a del CEIC

## **ANEXO B: Consentimiento informado**

V1.032016



### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Impacto del ejercicio aeróbico (un programa de ejercicio) en el síndrome metabólico, la neurocognición y el empoderamiento en individuos con trastorno mental grave incluyendo depresión, trastorno bipolar y psicosis: un estudio longitudinal.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Dra. M<sup>a</sup> Blanca Fdez.-Abascal Puente

**CENTRO:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

#### **Declaración del participante:**

Yo, \_\_\_\_\_  
(Nombre y apellidos del participante en MAYÚSCULAS)

Declaro que,

- ✓ He leído y comprendido la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio arriba indicado.
- ✓ He recibido suficiente información sobre el estudio.
- ✓ He realizado todas las preguntas que he precisado sobre el estudio.
- ✓ He hablado con el Dr/a. .... con quien he clarificado las posibles dudas.
- ✓ Comprendo que mi participación es voluntaria.
- ✓ Comprendo que puedo retirarme del estudio, cuando quiera, sin dar explicaciones y sin que repercuta en mis cuidados médicos.
- ✓ Comprendo que la información personal y familiar que aporte será confidencial y no se mostrará a nadie sin mi consentimiento.
- ✓ Comprendo que mi participación en el estudio implica autorizar la extracción de una muestra de sangre y su utilización.
- ✓ Comprendo el fin para el que se utilizarán mis datos personales y muestras (estudios de salud pública, genéticos o estadísticos, que cumplan todos los requisitos que exigen la ley y los comités Científicos y de Ética).

V1.032016



**AUTORIZO MI PARTICIPACIÓN en el estudio.**

SÍ ☐ NO ☐

**AUTORIZO LA EXTRACCIÓN de una muestra de sangre** y su posterior procesamiento y almacenamiento en el Biobanco Valdecilla.

SÍ ☐ NO ☐

**AUTORIZO SE ME INFORME sobre los resultados referidos a mi salud** derivados de análisis genéticos que pudieran ser realizados sobre mi muestra biológica (siempre que la muestra no se haya anonimizado).

SÍ ☐ NO ☐

**AUTORIZO SER CONTACTADO** en un futuro en caso de que se estime oportuno añadir nuevos datos a los recogidos en la actualidad.

SÍ ☐ NO ☐

**RESTRICCIONES DEL USO DE LA MUESTRA.** Especifique a continuación si no desea que se utilice su muestra y datos asociados en algún uso concreto o proyecto en particular:

**Y para dejar constancia de todo ello, firmo a continuación:**

Firma del participante .....

Fecha .....

Firma representante legal (si procede).....

Fecha .....

Nombre representante legal:

---

Constato que he explicado las características de las condiciones de conservación y seguridad que se aplicarán a la muestra y a los datos clínicos conservados.

Firma clínico responsable.....

Fecha .....

V1.032016



Nombre del clínico responsable: .....

---

**APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

Yo, .....  
retiro el consentimiento de participación en el proyecto arriba citado.

Y solicito que mis muestras sean:

DESTRUIDAS ☐

ANONIMIZADAS ☐

Firma y Fecha de la revocación: .....

Los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición puede ejercitarlos ante el médico responsable de su seguimiento.





# **11. PUBLICACIÓN**





# In- and outpatient lifestyle interventions on diet and exercise and their effect on physical and psychological health: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials in patients with schizophrenia spectrum disorders and first episode of psychosis

Blanca Fernández-Abascal<sup>a,\*,1</sup>, Paula Suárez-Pinilla<sup>a,e,\*,\*,1</sup>, Carlos Cobo-Corrales<sup>c</sup>,  
Benedicto Crespo-Facorro<sup>d,e</sup>, Marta Suárez-Pinilla<sup>b,\*,\*,1</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychiatry, University Hospital Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, 39011, Spain

<sup>b</sup> Department of Neurodegenerative Disease, Institute of Neurology, University College of London, London, WC1N 3AX, UK

<sup>c</sup> School of Education, University of Cantabria, Santander, 39005, Spain

<sup>d</sup> Department of Psychiatry, School of Medicine, University Hospital Virgen del Rocío - IBiS, Sevilla, 41013, Spain

<sup>e</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, 28029, Spain

## ARTICLE INFO

### Keywords:

non-affective psychosis  
schizophrenia  
non-pharmacological interventions  
physical activity  
exercise  
psychoeducation  
health promotion  
cardiometabolic risk  
quality of life  
meta-analysis

## ABSTRACT

Patients with non-affective psychosis often lead unhealthy lifestyles. We performed a systematic review and meta-analysis on non-pharmacological RCTs for improvement of diet and physical activity in non-affective psychosis patients, including first-episode psychosis. A variety of outcomes was analysed, including metabolic, psychopathology, cognitive, functional and quality of life outcomes. Fifty-nine studies were included. An improvement in anthropometric measurements (BMI, weight, waist circumference) was observed post-intervention, persisting after follow-up. Post-intervention benefit was found also for psychotic symptoms severity (also persisting after follow-up), many cognitive domains and physical and global functioning and quality of life. Conversely, no effect was observed in relation to most blood metabolites, blood pressure and non-psychotic psychopathology and spontaneous physical activity. Improvement was generally larger for interventions including exercise, especially moderate/vigorous aerobic exercise, but follow-up maintenance was greater for psychotherapy interventions. Sensitivity analyses limited to chronic stages of psychosis and low risk of bias studies produced comparable results. Further studies are needed to design optimized interventions in this vulnerable population.

## 1. Introduction

Persons with Schizophrenia Spectrum Disorders (SSD) have a high prevalence of obesity, unfavourable cardiometabolic parameters and therefore, a higher probability to develop physical health problems (De Hert et al., 2011). The mechanisms underlying these metabolic disturbances are complex and involve an interaction of genetic and external factors including lifestyle and environmental conditions (Henderson et al., 2015). External contributing factors playing an important part include unhealthy diet habits, smoking, sedentary behaviour and often living in more deprived environments due to poor social and labour

functioning (Gage et al., 2016; Ratliff et al., 2012). In addition, the most effective second-generation antipsychotics, such as clozapine or olanzapine, have important metabolic side-effects, leading to weight gain and metabolic impairments (Cooper et al., 2016; Leucht et al., 2013), moreover, for some drugs, higher doses might not provide more efficacy but increase secondary effects (Leucht et al., 2020). For all of this, persons with SSD have higher prevalence of metabolic syndrome, with older age and illness duration exerting the strongest influence on the rate of metabolic syndrome (Mitchell et al., 2013). As consequence of obesity, metabolic disturbances and cardiovascular diseases, SSD patients has a life expectancy about 15–20 years shorter than the general

\* Corresponding author at: Department of Psychiatry, University Hospital Marqués de Valdecilla, Avda Valdecilla s/n, 39008, Santander, Spain.

\*\* Corresponding authors.

E-mail addresses: [blancafap@hotmail.com](mailto:blancafap@hotmail.com) (B. Fernández-Abascal), [p.suarez.pinilla@gmail.com](mailto:p.suarez.pinilla@gmail.com) (P. Suárez-Pinilla), [m.pinilla@ucl.ac.uk](mailto:m.pinilla@ucl.ac.uk) (M. Suárez-Pinilla).

<sup>1</sup> These authors contributed equally to this work.

population (Newcomer and Hennekens, 2007).

Moreover, quality of life (QoL) in persons with schizophrenia (SCZ) and related disorders is often worse than that of the general population and that of other physically ill patients; negative and depressive psychopathology correlates inversely with QoL, and is often associated with social and occupational dysfunction (Bobes et al., 2007). In both, general and SSD population, decreased physical activity has been associated with metabolic disturbances but also with worse psychosocial functioning and QoL (Ohi et al., 2019). Specifically, low exercise has been related to more negative symptomatology, poorer independence and motivational performance, and lower occupational and psychosocial functioning in patients with psychosis (Vancampfort et al., 2012a). In order to tackle these problems, it seems essential to implement non-pharmacological interventions promoting exercise or healthy lifestyles in patients with serious mental illness. Among non-pharmacological approaches, programs using physical activity, psychotherapies such as psychoeducation, behavioural counselling, motivational interviewing or cognitive behavioural therapy based on lifestyle interventions, or a combination of techniques, have been tested. Pharmacological approaches using topiramate, metformin, statins or switching to a more cardio-health agent were tested when the main objective is to improve physical health as a short-term outcome (Vancampfort et al., 2019). When results of different approaches are taken together, a major issue is the lack of randomization or the absence of control groups (Tumiel et al., 2019). Thus, a common form of assessing the effectivity of these interventions is through randomised controlled trials (RCT), with evaluation of the variables of interest (e.g., metabolic, cognitive, psychosocial functioning-related variables) in both the experimental and the control group, before and after the intervention. Occasionally, these participants are followed for a period after the intervention in order to assess its long-term effectivity.

These interventions have had conflicting results about their effectivity. While many studies have reported improvement of metabolic parameters (weight, glucose, lipidic profile, etc), clinical symptomatology and functioning at the end of the intervention, the long-term persistence of such improvement is more doubtful (Caemmerer et al., 2012). A recent meta-review of meta-analyses shows that lifestyle counselling and exercise were the most effective interventions for weight reduction (Vancampfort et al., 2019). In the same vein, exercise and dietary counselling in conjunction with behavioural therapy should be firstly considered for weight reduction in SCZ (Faulkner et al., 2003). Regarding clinical and functional outcomes, cognitive behavioural therapy has a modest therapeutic effect on QoL in individuals diagnosed with SSD at end-of-trial, although this benefit is not evident at follow-up (Laws et al., 2018). Moreover, in patients with psychosis, interventions could significantly reduced negative symptoms when were focused on aerobic exercise (AE) (Sabe et al., 2020) or alternative forms of activity such as yoga or tai-chi (Vogel et al., 2019) and mindfulness based approaches (Sabe et al., 2019). Mind-body exercises (MBE) also seemed to improved patients' QoL and mental health (Vera-Garcia et al., 2015). As add-on treatments, yoga therapy reduced general psychopathology in patients with SCZ (Vancampfort et al., 2012b); and progressive muscle relaxation reduced state anxiety and psychological distress (Vancampfort et al., 2013).

Recent meta-analyses and systematic reviews about healthy-life interventions in schizophrenia have approached the study of the optimal characteristics of the intervention, such as its type (exercise, psychotherapy or a combination), intensity, duration, setting (inpatient/outpatient), treatment approach (group/individual therapy) and population target. In regard to physical activity, a systematic review recommend a frequency of at least three times a week during a minimum of 12 weeks among patients with SCZ (Stanton and Happell, 2014), while others show a modest but significant weight loss or improved cardiovascular fitness independently of the length of intervention (more or less than 12 weeks (Tumiel et al., 2019)). However, as the lifestyle change needs to be permanent, most of authors state that interventions

should last at least around six months (Sabe et al., 2020) and should provide follow-ups consisting in booster sessions for behavioural control of diet and activity (Bonfioli et al., 2012). Concerning to the duration of exercise, emerging data suggest that symptomatic or functional benefit in this population is observed with 150 minutes of moderate-vigorous physical activity per week (Ashdown-Franks et al., 2020; Ohi et al., 2019) or 30 minutes of AE at a minimum of 50% peak O<sub>2</sub> consumption (VO<sub>2</sub> max) for each session (Sabe et al., 2020), while group approaches may enhance treatment adherence (Vogel et al., 2019). Moreover, it is possible that the effectivity of these programs may be higher in patients with first episode of psychosis (FEP) or relatively newly diagnosed SSD, as these patients have still relatively preserved cognitive and psychological functioning and may be more suitable for lifestyle intervention (Gates et al., 2015).

To date, many authors have been devoted to the study of the efficacy of non-pharmacological interventions in psychiatric population through review of previous RCTs. These interventions are focused in promoting healthy lifestyle changes in an active way (e.g., exercise intervention) or indirectly, through psychotherapy, and also by a combination of both. Moreover, the effect of non-pharmacological interventions on psychological and functional areas has been relatively less investigated than its effect on metabolic, cardiorespiratory and physical parameters (Gurusamy et al., 2018; Ohi et al., 2019). In regard to the setting, the majority of available RCTs are based on the community field, but recently, there are efforts to specifically explore the inpatient setting, and differences have been found in the baseline level of physical activity level (Ohi et al., 2019; Stubbs et al., 2016). Several studies have focused on serious mental illness settings, including major depression disorder, bipolar disorder and SSD as a whole (Tosh et al., 2011) or separately (Stubbs et al., 2018); others have evaluated studies based on patients taking antipsychotics for non-affective but also affective psychosis (Mucheru et al., 2019) and only a few contemplate samples of FEP patients (Gates et al., 2015). Nevertheless, studies based on SSD patients constitute a special subset because of their particular characteristics since SCZ is a severe, disabling, lifelong disorder, associated with severe social and occupational dysfunction (Bobes et al., 2007).

Therefore, the aim of this review is to examine the available evidence from RCTs on different non-pharmacological interventions in patients with SSD and/or FEP compared with controls, in order to systematically assess the effectiveness of such interventions in terms of improving physical and psychological health and well-being. We also aim to explore whether effectiveness depends on some of the abovementioned characteristics (e.g., patient diagnosis, setting, type of intervention, duration, etc) as well as whether the effects, if any, persist in the long term after the end of the intervention.

## 2. Material and methods

The protocol for this review was previously registered on PROSPERO (registration CRD42020153408); and the PRISMA guidelines (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) were followed to report the results (Moher et al., 2009).

### 2.1. Comprehensive search of literature

A comprehensive search in English and Spanish was conducted through the electronic databases Pubmed, Embase and the Cochrane Central Register of Controlled Trials. Scientific articles published in both English and Spanish before April 2020 were considered for inclusion. The employed key search terms, extracted from MeSH, were as follows: “psychotic disorders OR schizophrenia OR schizophrenia spectrum and other psychotic disorders” AND “metabolic syndrome OR cholesterol OR body weight OR body mass index OR waist circumference OR triglycerides OR blood pressure OR arterial pressure OR neuropsychological tests OR behavioral symptoms OR mental health OR quality of life” AND “weight reduction programs OR exercise OR health education OR

health promotion OR cognitive behavioral therapy”. Reference lists from the identified articles and previous reviews were also explored.

## 2.2. Eligibility and study selection

No time restriction was considered for the search. Studies were selected if they met the following criteria: 1) Randomised controlled trials (RCTs) evaluating the effect of non-pharmacological protocolized interventions based on exercise and/or psychotherapy focused on changes in diet and physical activity, aiming to promote physical health, psychological wellbeing and/or changes in lifestyle in patients with schizophrenia-spectrum disorder (SSD) or first episode of psychosis (FEP). SSD encompassed ICD-10 codes F20-F29: schizophrenia (SCZ), schizotypal, delusional, and other non-mood psychotic disorders. Interventions consisting on yoga or tai-chi were included as mind-body exercises (MBE). Psychotherapies that were not specifically designed to induce changes in diet and physical activity were not considered -such as meditation or cognitive remediation; 2) Reporting any results of anthropometric measures and metabolic parameters, and/or clinical and psychopathological outcomes, and/or results related to quality of life and functioning; 3) Reporting their results qualitatively or quantitatively; 4) Studies were carried-out on inpatient and outpatient settings; 5) Studies had a control group constituted by patients with SSD/FEP that did not perform the experimental intervention; thus, those trials comparing two different populations (e.g. patients versus healthy controls) were not eligible; 6) Studies were eligible if the comparison group had treatment as usual, defined as the standard care in that setting, waiting-list, or any non-protocolized non-active intervention (e.g. casual counselling); thus, RCTs comparing two different active interventions (e.g. yoga and jogging) were not included. Non-RCT studies, reviews, meta-analyses, case series, case reports, books, comments, conference papers, editorials and animal research articles were also excluded.

When articles comprised the results of the follow-up of a previous published RCT, they were also considered for this review if the index RCT meet the inclusion criteria. Follow-up studies of previous RCT were excluded when any group, experimental or control, performed the active intervention during the follow-up period.

Two reviewers (F-A,B and S-P,P) searched the literature independently and determined the eligible studies after examining title and abstract. Full text was examined for each potentially eligible article. Discrepancies over included articles were addressed through discussions with a third reviewer (S-P,M).

## 2.3. Study quality and risk of bias

Risk of bias (RoB) was assessed for each included study using the Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool (Higgins et al., 2011) for the following domains: sequence generation, allocation concealment, masking of outcome assessors, incomplete outcome data and selective reporting. For each domain, studies were classified in “high risk”, “low risk” or “unclear risk” of bias. Unclear risk of bias was used when the RCT did not provide sufficient details for the specific domain. The total score ranges from 1 to 5, with higher scores meaning less risk of bias. Two reviewers (F-A,B and S-P, P) assessed independently the risk of bias and any discrepancies were solved through discussion with a third reviewer (S-P, M).

## 2.4. Data extraction

Data were extracted in duplicate by two independent reviewers (F-A, B and S-P,P). Disagreements were resolved by discussion with a third reviewer (S-P,M). A pre-defined database was created to extract the data for each study containing the following variables: 1) Study: authors, country and year; 2) Patient’s characteristics: age, gender, diagnosis (SCZ only, FEP, FEP + SSD, SSD including SCZ), antipsychotic medication for each comparison group (percentage of patients taking

clozapine/olanzapine, as they are associated with the highest risk of metabolic disturbances and weight gain (Allison and Casey, 2001; Cooper et al., 2016; Leucht et al., 2013); 3) Sample size of each randomised group; 4) Type of experimental intervention (physical exercise, psychotherapy or combined intervention including both, psychotherapy and exercise). Based on previous meta-analyses of physical activity in patients with schizophrenia, interventions based on exercise were grouped into MBE, (including yoga and tai-chi) and physical exercises (Vogel et al., 2019); furthermore, physical exercise was divided into aerobic exercise (AE) and anaerobic exercise (AnE) (Sabe et al., 2020) Aerobic exercise was in turn subdivided in light AE -when the greatest part of the activity consisted of low consumption of energy such as walking or house-working-,and moderate/vigorous AE - if there was a high energy consumption for more than 5 minutes, such as running or dancing-. Therefore, there were five possible subtypes of physical exercise: Light AE, Moderate/vigorous AE, AnE, MBE, and mixed exercises (combinations of two of the previous types, such as light AE + AnE or lightAE + MBE). As for psychotherapy interventions, they were classified into three subtypes: psychoeducation including structured counselling, psychoeducation and motivational interview; cognitive-behavioural therapy (CBT) -encompassing structured cognitive and/or behavioral therapies- and mixed psychotherapies (including both, psychoeducation and CBT) (Bechdolf et al., 2004). Interventions were named as “combined therapies” if they used both, exercise and psychotherapy; 5) Frequency and duration of intervention, as well as total number of hours of engagement; 6) Fetting (in vs outpatient); 7) mode (individual vs group format); 8) Type of control intervention; 9) Drop-outs; 10) Outcomes: means and measures of dispersion of anthropometric measures and metabolic parameters before and after intervention (body weight and body mass index (BMI), glucose, cholesterol, triglycerides, blood pressure (BP), and waist circumference (WC)); means and measures of dispersion of psychopathological and clinical variables before and after intervention; means and measures of dispersion of functionality scores and QoL assessments before and after intervention; 11) Follow-up (when available): length and outcome values after the follow-up.

When studies included some patients with diagnoses other than the purpose of this review, but results were reported separately by diagnosis group, only those results of patients with SSD or FEP were included in the qualitative and quantitative synthesis. Likewise, when studies employed different types of active intervention (e.g. pharmacological and non-pharmacological), only those intervention groups that met our criteria were considered.

## 2.5. Data analysis

A meta-analysis on the results of included studies was performed for all available outcomes (reported in at least 2 studies) related to anthropometric measures, metabolic parameters, psychopathological and clinical symptoms, cognitive tests, functionality and QoL scores. Each outcome was analysed separately. When different scores were considered to measure the same theoretical construct (e.g., roughly equivalent QoL scales) they were pooled in a single analysis. When a single study examined more than two active treatments (e.g., aerobic exercise and yoga, each compared with a third control group), the effect size for each intervention was included independently. In those cases wherein a meta-analysis could not be performed, a summary of the qualitative results is reported.

The considered effect size was standardized mean difference (Hedges’ g) of the change in the outcome variable between the intervention and control group, measured before and after the intervention, and when available, before intervention and at the end of follow-up. A secondary meta-analysis based on non-standardized mean difference was also performed, if the form of the data permitted it.

Quantitative synthesis was possible when studies reported: 1) the summary effect size for the difference between groups in any manner

that could be converted into standardized mean difference with its standard error; 2) mean and dispersion statistics of the changes in the outcome variable (pre/post intervention, and when available, pre-intervention/ end of follow-up) separated into intervention and control groups; 3) mean and dispersion statistics (or else full data for all participants) of the outcome variable before and after intervention (and at the end of follow-up when available), separated into intervention and control groups.

Effect sizes from individual studies were pooled by the DerSimonian and Laird random-effect model (DerSimonian and Laird, 2015). Between-study heterogeneity was investigated by visual inspection of the forest plots and calculation of the Cochran's Q,  $\tau^2$  and  $I^2$  statistics (Cochran, 1954; Higgins et al., 2003; Sterne et al., 2008).

Effect sizes in the Results section are described following the conventions suggested by Cohen and Sawilowsky, i.e., 'very small' for effects below 0.2, 'small' between 0.2 and 0.5, 'medium'/'moderate' for 0.5–0.8, 'large' for 0.8 – 1.2 and 'very large' for effects larger than 1.2, regardless of sign (Cohen, 1998; Sawilowsky, 2009). Likewise, the amount of heterogeneity was described in terms suggested by the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins et al., 2019).

Subgroup analyses were performed for exploring potential sources of heterogeneity in the effect size based on the type of intervention (exercise, psychotherapy, combined), subtype of intervention (Light AE, Moderate/vigorous AE, MBE, AnE, mixed exercises; psychoeducation, CBT, mixed psychotherapies; combined exercise + psychotherapy), mode of intervention (group or individual format), diagnosis (SCZ, SSD, FEP, FEP + SSD) and setting (in or outpatient).

To further ascertain the effectivity of intervention in chronic stages of psychosis, sensitivity analyses were performed on two study subsets: 1) all studies *not* including FEP patients (i.e., SCZ and SSD studies) and 2) all studies *not* including FEP patients and *explicitly* reporting an average time since diagnosis  $\geq 5$  years).

Sensitivity analyses were also conducted on studies classified as low risk of bias (low-RoB) studies, defined as having  $\geq 4$  points on the Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool. For both, chronic stages of psychosis and low-RoB studies, sensitivity analyses involved calculation of overall and subgroup-based effect sizes in the defined subsets. The results of these analyses are only reported for those outcomes wherein they sensibly differ from results computed on the entire sample, but forest plots for all outcomes are presented in the Supplementary Materials - regarding chronic psychosis, plots are provided for the first subset only.

Random-effects meta-regression was performed in order to formally ascertain the association between the effect size of the individual studies and specific characteristics of the intervention, namely setting, type of intervention and total hours of engagement (weekly hours multiplied by duration). In order to prevent spurious findings (Higgins and Thompson, 2004), meta-regressions were limited to the subsets of low-RoB studies and only performed on those outcomes where the study sample was  $\geq 10$ . Furthermore, to reduce the risk of false positives derived from multiple comparisons, the number of predictors was limited to those outlined above and p-values were adjusted by the Monte Carlo permutation method. Study-level averages of individual characteristics (i.e., mean initial BMI, mean age, etc) were not considered as they would be liable to ecological fallacy (where study-level associations may not apply to individuals). Meta-regression results are only reported in the Results section for those outcomes where at least borderline associations ( $p < 0.10$ ) were found.

Publication bias was assessed by visual inspection of the funnel plot and Egger's test for small-study effects. In presence of funnel plot asymmetry, contour-enhanced funnel plots were built with 90%, 95% and 99% levels of statistical significance, to better distinguish between outlying effect sizes in small studies and actual publication bias (where asymmetry would be mainly found in the non-significant regions) (Peters et al., 2008). These analyses are only detailed in the Results section for

those outcomes where small-study effects were suspected by any of the aforementioned tests: in such cases, nonparametric trim-and-fill method was applied in order to correct the observed effect size by imputation of (purported) missing studies in case of publication bias. Funnel plots for all outcomes are provided as Supplementary Materials.

Unless stated otherwise, reported analyses pertain to standardized effect size (Hedges' g) and reported intervals are 95% confidence intervals (95% CI). However, for the overall analysis on each outcome variable (but not for subgroup analysis), non-standardized mean difference (WMD) is also explicitly reported, and the 95% prediction intervals (95% P.I.) for the standardized mean difference are reported alongside confidence intervals, except for cases when these measures are not suitable. In order to prevent false positive findings in relation to the multiple tested outcomes, the cut-off point for statistical significance in the overall analyses was corrected from the conventional value  $p = 0.05$  by Benjamini-Hochberg false discovery rate (FDR) controlling procedure.

All analyses were performed using Stata 13 (Stata Corp, College Station Tex., USA), with metan, metareg, metafunnel and metabias commands.

### 3. Results

The process of study selection is shown in Fig. 1. Out of the 3089 articles encountered, 733 were selected after removal of duplicates. Following exclusion of articles based on reading title and abstract, full texts for the remaining 185 studies were assessed for eligibility; among these, 125 studies were excluded for different reasons detailed in Fig. 1. Eventually, 60 studies were included for the qualitative synthesis (57 reporting experimental interventions and three follow-up studies published separately); among those 60, 55 studies were included for meta-analysis.

#### 3.1. Description of included studies

Data from included studies are summarized in Table 1 and a synthesis of antipsychotic treatments used for each study is given in supplementary Table 1.

Studies were divided into two blocks according to setting: in versus outpatient studies. These blocks were in turn split in three subgroups according to their experimental arm: any type of physical exercise (including yoga and tai-chi), any psychotherapy, and both interventions combined (physical exercise plus psychotherapy). Overall, there were 13 inpatient and 47 outpatient studies (including three follow-up-only studies). Within the inpatient subgroup, 9 were exercise-based interventions (one included follow-up), one employed psychotherapy (with follow-up data) and three implemented a combination of the two; with regards to diagnosis, 11 enrolled participants with SCZ only, one included any SSD diagnosis, and one a mixed sample of FEP + SSD patients. As for the outpatient subgroup, 22 ascertained the effect of exercise (with follow-up in five cases), 18 used psychotherapy (eight with a follow-up) and 4 a combined intervention; regarding diagnosis, 18 recruited SCZ only, 20 enrolled any SSD patients, 4 FEP patients only and 2 any of the previous (FEP+SSD). Out of the 60 included articles, 59 were written in English and 1 in Spanish.

#### 3.2. Quality assessment

The methodological quality assessment of each included study was performed according to the Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool (Table 2). A low risk of bias was found in 53/60 for random sequence generation, 27/60 for allocation concealment, 41/60 for reporting bias, 40/60 for detection and 60/60 for attrition bias. The number of studies with unclear risk of bias was considerable in two domains: 26/60 for allocation concealment and 12/60 for detection bias, whereas it was small for random sequence generation (6/60), reporting bias (9/60) and



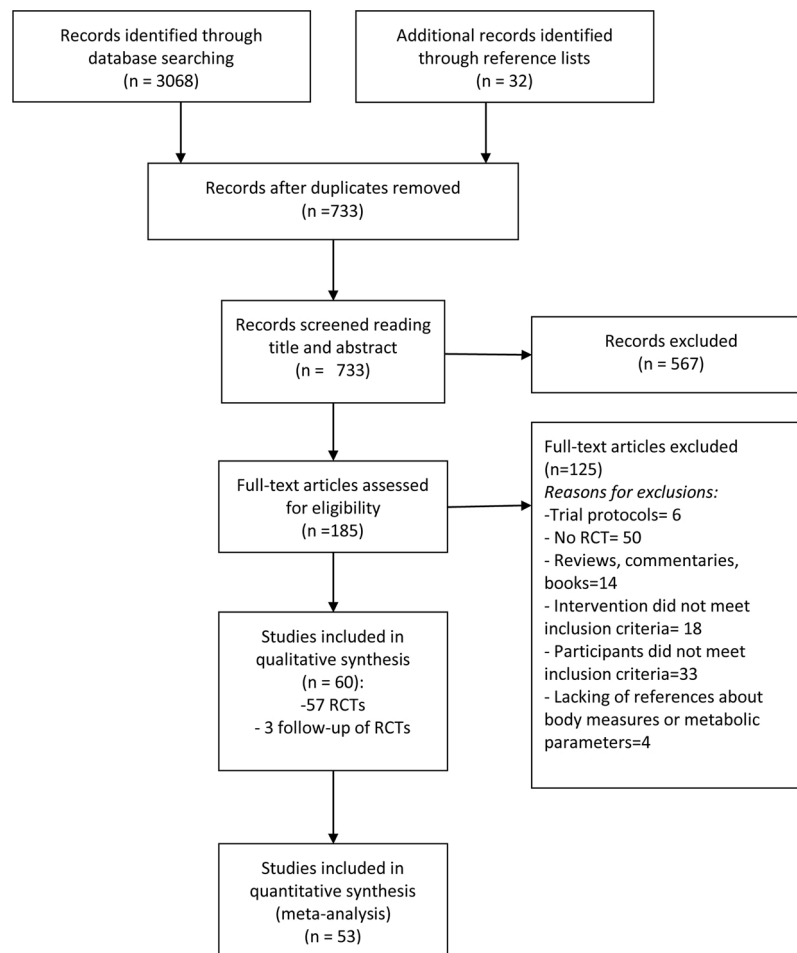


Fig. 1. Flow diagram.

for attrition bias (7/60). Twenty-three studies were considered to have high risk of bias in any domain: 160 for random sequence generation, 7/60 for allocation concealment, 10/60 for reporting bias, 8/60 for detection bias and 3/60 for the attrition domain.

### 3.3. Anthropometric measures and metabolic outcomes

#### 3.3.1. Body mass index (BMI)

**3.3.1.1. BMI change at the end of intervention.** Twenty-six studies examined the effect on BMI change at the end of the intervention (Álvarez-Jiménez et al., 2006; Armstrong et al., 2016; Attux et al., 2013; Battaglia et al., 2013; Beebe et al., 2005; Brar et al., 2005; Cheng et al., 2017; Cordes et al., 2014; Gaitero-Calleja et al., 2007; Holt et al., 2019; Iglesias-García et al., 2010; Kaltsatou et al., 2015; Kwon et al., 2006; Littrell et al., 2003; Lovell et al., 2014; Marzolini et al., 2009; McCreadie et al., 2005; McKibbin et al., 2006; Methapatara and Srisurapanont, 2011; Scheewe et al., 2013; Speyer et al., 2016; Sugawara et al., 2018; Svatkova et al., 2015; Weber and Wyne, 2006; Wu et al., 2007, 2008). Twenty-four could be pooled for meta-analysis (Fig. 2a).

The effect size in favour of intervention was borderline large (Cohen, 1998): D+L Hedges'  $g = -0.797$  (-1.102, -0.492),  $p < 0.001$ . In terms of non-standardized mean difference (including 23 studies as this result was not available for one), the intervention entailed an overall decrease of WMD = -0.883 (kg/m<sup>2</sup>), 95% CI (-1.359 -0.407),  $p < 0.001$ . All further analyses pertain to standardized effect size; note that a more negative effect size is more in favour of intervention in the case of BMI change (greater BMI reduction in the intervention compared to control group).

There was considerable between-study heterogeneity:  $Q = 208.23$  (df = 23,  $p < 0.001$ );  $\tau^2 = 0.4495$ ;  $I^2 = 89.00\%$ . As a result, even though the 95% confidence intervals for Hedges'  $g$  were well below 0 -indicating that the average effect size obtained by random-effects pooling was significantly in favour of intervention-, the 95% prediction intervals did contain zero (95% P.I. (-2.22, 0.63), indicating that some individual studies would be expected not to favour intervention.

**3.3.1.1.1. Subgroup analyses.** We aimed to explore the sources of this heterogeneity by subgroup. Splitting studies by setting (Fig. 2a), a larger effect size was observed, on average, for inpatient ( $N = 4$ ,  $g_{\text{inpatient}} = -1.479$  (-2.587, -0.370),  $I^2 = 92.1\%$ ) compared to outpatient setting ( $N = 20$ ,  $g_{\text{outpatient}} = -0.689$  (-1.006, -0.371),  $I^2 = 88.4\%$ ). However, there was considerable heterogeneity within both subgroups, which affects the validity of the between-subgroup comparison.

Subgroup division by broad type of intervention (exercise, psychotherapy, combined) showed that combined therapies (exercise + psychotherapy) had the largest average effect size ( $N = 3$ ,  $g_{\text{combined}} = -2.752$  (-5.227, -0.277),  $I^2 = 97.3\%$ ), exercise-based therapies ranked second ( $N = 7$ ,  $g_{\text{exercise}} = -0.906$  (-1.969, 0.157),  $p = 0.095$ ,  $I^2 = 89.4\%$ ), and psychotherapy had the lowest effect size (but statistically significant:  $N = 14$ ,  $g_{\text{psychotherapy}} = -0.449$  (-0.671, -0.228),  $I^2 = 73.0\%$ ). Note that there was still considerable heterogeneity within the exercise and combined subgroups.

Examining specific subtypes of exercise interventions, moderate/vigorous aerobic exercise (AE) had large effect size ( $N = 4$ ,  $g = -1.685$  (-3.262, -0.108),  $I^2 = 93.2\%$ ), whereas no effect was found for mixed aerobic/anaerobic (AE/AnE) programs ( $N = 3$ ,  $g = -0.003$  (-1.004, 0.998),  $I^2 = 79.9\%$ ). Regarding psychotherapies, small effect size was reported both for psychoeducation ( $N = 4$ ,  $g = -0.443$  (-0.814, -0.073),  $I^2$

**Table 1**  
Characteristics of included studies.

Study (Country)	N (start)		Age, y (SD)		Gender (men)		Diagnosis (%)	Length of illness (y)	EG intervention (mode)	Freq EG	Time; ws	CG intervention (mode)	Drop- outs		F-Up; ws	Antropometric and metabolic outcomes	Psychopathology and clinical outcomes	Functional and quality of life outcomes
	EG	CG	EG	CG	EG	CG							EG	CG				
Outpatients																		
Beebe LH. et al., 2005 (USA)	6	6	40-63y	40-63y	NS	NS	SCZ (100)	8.6	Light AE (group): treadmill walking	30 min x 3/w	16	TAU (indiv)	2	0	No	BMI	PANSS	6MWT
Acil AA. et al., 2008 (Turkey)	15	15	NS	NS	NS	NS	SCZ (100)	10.3	Moderate/vigorous AE (group)	45 min x 3/w	10	TAU (indiv)	NS	NS	No	No	SANS; SAPS; BSI	WHOQOL-BREF
Pajonk FG. et al., 2010 (Germany)	11	13	32.9 (10.6)	37.4 (8.1)	11	13	SCZ (100)	10.45	Moderate/vigorous AE (group): cycling	30 min x 3/w	12	TAU + football table	3	5	No	No	RAVLT; Corsi direct block span	No
Varambally S. et al., 2012 (India)	47	36	32.8 (10.0)	33.6 (9.5)	28	27	SCZ (100)	9.8	MBE: Yoga (group/indiv)	45 min x 25/ 1 <sup>st</sup> month + practice at home next 3 months	16	WL (indiv)	8	2	No	No	PANSS	SOF5
	37		30.6 (7.3)		28				Light AE: walking, jogging and exercises in standing and sitting postures (group/indiv)	45 min x 25/ 1 <sup>st</sup> month + practice at home next 3 months			15					
Jayaram N. et al., 2013^ (India)	15	28	28.3 (4.7)	29.5 (8.2)	12	7	SCZ (100)	6	MBE: Yoga (group)	NS	4	WL (indiv)	0	16	No	No	SAPS; SANS; TRENDS	SOF5
Svatkova A. et al. 2015 (Netherlands)	16	17	28.8 (7.4)	31.3 (8.2)	13	14	SCZ (100)	7.4	Mixed exercise: AE and AnE (group)	60 min x 2/w	24	TAU	NS	NS	No	BMI	PANSS	W peak; VO2; HR
Isuru LA. et al., 2015 (Sri Lanka)	33	40	38.8 (9.5)	41.9 (9.8)	26	30	SCZ (100)	NS	Mixed exercise: MBE (yoga) + AE (dance)	360 min x 1/w	8	OT (group)	NS	NS	No	No	PANSS	No
Silva B. et al., 2015 (Brasil)	17	16	33.5 (2.6)	33.4 (12.2)	17	16	SCZ (100)	13.01	Mixed exercise: AE + AnE (group)	60 min x 2/w	20	TAU + minimum exercise at treadmill and load (group)	8	3	No	No	PANSS; CDS	SF-36; 1RMT
	014		32.9 (2.3)		14								2					
Hsu CC. et al., 2016 (Taiwan)	18	15	42.7 (11.3)	45.7 (11.0)	13	12	SCZ (100)	25	Moderate/ vigorous AE (group): dancing	50 min x 2/w	8	TAU (indiv)	0	0	Yes	Weight	No	HR
	18	15	-	-	-	-	SCZ (100)	-	-	-	-	-	0	0	4	Weight	No	HR
Bhatia T. et al., 2017 (India)	104	92	34.8 (9.8)	35.7 (10.1)	62	57	SCZ (100)	NS	MBE: Yoga (group)	60 min/d	3	TAU (indiv)	18	15	Yes	No	SANS; SAPS; Neurocognition (Penn CNB)	GAF
	90		35.2 (9.5)		62				Light AE: walking, jogging and exercises in standing and sitting postures (group)	60 min/d			15					
	86	77	-	-	-	-	SCZ (100)	-	-	-	-	-	7	21	24	No	SANS; SAPS; Neurocognition (Penn CNB)	GAF
	75												25					
Cheng SL. et al., 2017 (Chine)	26	28	43.7 (12.7)	47.4 (9.7)	20	22	SCZ (100)	NS	Moderate/ vigorous AE (group): dancing	60 min x 2/w	8	TAU (indiv/ group)	4	2	Yes	Weight; BMI	No	1-minute flexed leg sit-up; sit-and-reach test; 3-minute step test
	22	26	-	-	-	-	SCZ (100)	-	-	-	-	-	0	0	12	Weight; BMI	No	1-minute flexed leg sit-up; sit-and-reach test; 3-minute step test
Wang PW. et al., 2018 (Taiwan)	33	29	NS	NS	15	15	SCZ (100)	NS	Moderate/ vigorous AE (group)	40 min x 3/ w	12	TAU + stretching (group)	8	6	Yes	No	PANSS	No
	25	23	NS	NS	-	-	SCZ (100)	-	-	-	-	-	0	0	12	No	PANSS	No
Ryu J. et al., 2020 (Korea)	30	30	38.7 (10.1)	39.0 (8.6)	15	15	SCZ	14.8	Moderate/ vigorous AE (group): cycling	90 min / w	16	OT	4	6	No	No	BPRS; BDI; STAI; TRAI; RSES; WCST	GAF; K-PASE; WHOQOL-BREF; pedometer
Marzolini S. et al., 2009 (Canada)	7	6	43.0 (3.0)	46.7 (5.0)	4	4	SCZ + SAD	NS	Mixed exercise: AE and AnE (group)	90 min x 2-3/w	12	TAU (indiv)	0	0	No	Weight; BMI; WC; SBP	MHI	6MWT; 1RMT

(continued on next page)



Table 1 (continued)

Study (Country)	N (start)		Age, y (SD)		Gender (men)		Diagnosis (%)	Length of illness (y)	EG intervention (mode)	Freq EG	Time; ws	CG intervention (mode)	Drop-outs		F-Up; ws	Anthropometric and metabolic outcomes	Psychopathology and clinical outcomes	Functional and quality of life outcomes
	EG	CG	EG	CG	EG	CG							EG	CG				
Battaglia G. et al., 2013 (Italy)	12	11	36.0 (5.0)	35.0 (4.0)	12	11	SCZ + SAD	NS	Moderate/vigorous AE soccer (group)	120 min x 2/w	12	TAU (indiv)	2	3	No	Weight; BMI	No	SF-12 (PCS; MCS); 30-mST; STB
Schewe TW. et al., 2013 (Netherlands)	31	32	29.2 (7.2)	30.1 (7.7)	23	23	SCZ /71.4 SAD (23.8) SCZPH (4.8)	6.7	Mixed exercise: AE + AnE (group)	60 min x 2/w	24	OT (group)	2	7	No	BMI; GLC; TG; HDL; SBP; DBP; WC	PANSS; MADRS	CAN; W peak; VO <sub>2</sub> peak
Kimhy D. et al., 2015 (USA)	16	17	36.6 (10.4)	37.2 (9.8)	10	11	SCZ + SAD	NS	Moderate/vigorous AE (group)	60 min x 3/w	12	TAU (indiv)	3	4	No	No	Neurocognition (MCCB)	VO <sub>2</sub>
Armstrong HF. et al., 2016 (USA)	16	17	18-55y	18-55y	NS	NS	SSD	NS	Moderate/vigorous AE (indiv)	60 min x 3/w	12	TAU (indiv)	3	4	No	BMI; Weight; SBP; DBP	No	6MWT; VO <sub>2</sub> peak; VCO <sub>2</sub> peak; RER; VE
Álvarez-Jiménez M. et al., 2006 and 2010 (Spain)	28	33	26.0 (15.5)	27.5 (8.5)	20	26	FEP (100)	NS	CBT: diet and physical exercise (indiv)	40 min x 1-2/w	12	TAU (indiv)	0	0	Yes	Weight; BMI	No	No
	53	-	-	-	-	-	FEP (100)	-	-	-	-	-	-	-	104	Weight; BMI	No	No
Lin J. et al., 2015 (China)	45	39	23.8 (6.8)	25.3 (8.1)	0	0	FEP (100)	2.3	MBE: Yoga (group)	60 min x 3/w	12	WL (indiv)	11	7	Yes	No	PANSS; CDS; CRS; HKLLT; Digit span test; letter cancellation test; Stroop color and Word tests	SF-36; VO <sub>2</sub>
	40	-	24.6 (7.9)	-	0	-	-	-	Moderate/vigorous AE (walking on treadmill and cycling)	-	-	-	-	11	-	-	-	-
	34	32	-	-	0	0	FEP (100)	-	-	-	-	-	11	14	60	No	PANSS; CDS; HKLLT; Digit span test; letter cancellation test; Stroop color and Word tests	No
	29	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-
Fisher E. et al., 2020 (UK)	11	11	23.5 (3.8)	26.1 (5.7)	11	11	FEP (100)	3	Moderate/vigorous AE: running, swimming, cycling, tennis	50 min x 2-3/w	12	TAU (indiv)	2	0	No	Weight	PANSS	WHOQOL; IPAQ; WHODAS
Ikai S et al., 2013 (Japan)	25	24	54.8 (9.0)	51.5 (15.1)	16	16	SSD	26.1	MBE: Yoga (group)	60 min x 1/w	8	Day-care program (group)	2	3	Yes*	No	PANSS	EQSD; FACT-Sz
Ikai S et al., 2014 (Japan)	25	25	53.5 (9.9)	48.2 (12.3)	16	17	SSD	25	MBE: Yoga (group)	60 min x 1/w	8	Day-care program (group)	7	7	Yes*	GLC; TG; HDL; LDL; CL	PANSS	EQSD; FACT-Sz
Holt R. et al., 2019 (UK)	207	205	40.0 (11.3)	40.1 (11.5)	115	95	FEP (15.3) + SCZ (68.7) + SAD (16)	NS	CBT: diet and physical activity (group)	1) CBT (0-4w): 150 min x 1/w; 2) Phone call (5-52w) 10 min x 1/2w; 3) Remainder CBT: 150 min at 4-7-10 months.	52	TAU (indiv)	40	32	No	Weight; BMI; WC; SBP; DBP; GLC; CL; HDL; TG	BPRS; BIPQ; PHQ-9	EQSD; accelerometer
Lovell K et al., 2014 (UK)	54	51	25.6 (5.5)	25.9 (6.0)	33	30	FEP: SCZ (5.7) + SAD (1.9) + SSD (77.1) + NS (15.3)	NS	PsychEd: diet and physical activity (indiv) + optional exercises (group)	7 sessions over 6 months, with a "booster" session at 9-10 months.	52	TAU (indiv)	5	7	No	Weight; BMI; WC	CDS; BARS	IPAQ; SF-36; EQSD.
Rotatori A. & Fox R. 1980 (USA)	7	7	36.7 (8.0)	35.0 (8.2)	3	3	SCZ (100)	NS	BT: diet and physical activity (indiv)	1/w	14	WL (indiv)	0	0	Yes	Weight	No	No
	7	7	-	-	-	-	SCZ (100)	-	-	-	-	-	3	2	16	Weight	No	No
McCreddie R. et al., 2005 (UK)	32	33	45 (13)	-	72	-	SCZ (100)	21	Fruits and vegetables free + PsychEd: diet (indiv)	5 free portions fruits and vegetables/d + Psychoeducation 1-3-6 ws	24	TAU (indiv)	0	6	Yes	BMI; GLC; CT; HDL; CVR;	PANSS	Eating habits section of the Scottish Health Survey Questionnaire; level of physical activity
	37	-	-	-	-	-	-	-	Fruits and vegetable free (indiv)	5 free portions fruits and vegetables/d	-	-	0	-	-	9	-	-

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Study (Country)	N (start)		Age, y (SD)		Gender (men)		Diagnosis (%)	Length of illness (y)	EG intervention (mode)	Freq EG	Time; ws	CG intervention (mode)	Drop-outs		F-Up; ws	Anthropometric and metabolic outcomes	Psychopathology and clinical outcomes	Functional and quality of life outcomes
	EG	CG	EG	CG	EG	CG							EG	CG				
	32	27	-	-	-	-	SCZ (100)	-	-	-	-	-	1	3	52	BMI; GLC; CT; HDL; CVR;	PANSS	Eating habits section of the Scottish Health Survey Questionnaire; level of physical activity
	37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Iglesias C. et al., 2010 (Spain)	8	7	39.9 (11.3)	-	NS	NS	SCZ (100)	12.3	PsychEd: diet and physical activity (group)	60 min x 1/w	12	TAU (indiv)	1	0	No	Weight; BMI; WC	No	No
Littrell KH. et al., 2003 (USA)	35	35	33.7 (9.2)	34.5 (10)	22	21	SCZ (77.1) + SAD (22.9)	14	PsychEd: diet and physical activity (group)	60 min x 1/w	16	TAU (indiv)	0	0	Yes	Weight; BMI	No	No
	35	35	-	-	-	-	SCZ (77.1) + SAD (22.9)	-	-	-	-	-	-	-	8	Weight; BMI	No	No
Brar JS. et al., 2005* (USA)	34	37	40.0 (10.1)	40.5 (10.6)	16	13	SCZ (53.8) + SAD (46.2)	NS	BT: diet and physical activity (group)	2/w (0-6w) and 1/w (7-14w)	14	TAU (indiv)	12	9	No	Weight; BMI; SBP	PANSS; CGI	No
McKibbin CL. et al., 2006 and 2010 (USA)	32	32	53.1 (10.4)	54.8 (8.2)	19	18	SZC + SAD with DM-2	26	PsychEd: diet and physical activity + CBT (group)	90 min x 1/w	24	TAU + printed information (indiv)	4	3	Yes	Weight; BMI; SBP; DBP; WC; GLC; HDL; LDL; TG	No	YPAS; accelerometer
	28	29	52.4 (8.6)	55.6 (8.7)	19	18	SZC + SAD with DM-2	-	-	-	-	-	2	3	24	Weight; BMI; WC	No	No
Kwon JS. et al., 2006 (Korea)	33	15	32.0 (9.2)	29.8 (6.1)	10	5	SCZ + SAD	2.1	CBT: diet and physical activity (indiv)	1/w (0-4 w) and 1/2w (5-12w)	12	TAU + casual counselling (indiv)	11	1	No	Weight; BMI; BP; GLC; TG; LDL/HDL	PANSS	WHOQOL-BREF
Scocco P. et al., 2006 (Italy)	9	10	51.7 (12.4)	39.2 (9.9)	3	8	SAD (25) + SCZ (75)	NS	PsychEd: diet and physical activity + nutritionist (indiv)	1/2w	8	WL (indiv)	0	2	No	Weight;	No	No
Weber M. & Wyne K., 2006 (USA)	8	9	18-65y	18-65y	3	2	SZC + SAD	NS	CBT: diet and physical activity (group)	60 min x 1/w	16	TAU (indiv)	0	2	No	Weight; BMI	No	No
Gallero AM. et al., 2007 (Spain)	7	8	43.9 (6.9)	38.6 (6.7)	3	4	SCZ (73.3) + SAD (6.7) + NS (20)	NS	CBT + PsychEd: diet and physical activity (group)	90 min x 1/w	12	TAU (indiv)	NS	NS	Yes	BMI	No	No
	7	8	-	-	-	-	SCZ (73.3) + SAD (6.7) + NS (20)	-	-	-	-	-	NS	NS	12	BMI	No	No
Beebe LH. et al., 2010 (USA)	48	49	46.9 (2.0)	-	23	28	SAD (71.1) + SCZ (28.9)	NS	PsychEd: diet and physical activity + MI + printed information (group)	60 min x 1/w	4	TAC (group)	13	9	No	No	No	SEE; OSES
Beebe LH. et al., 2011 and 2013 (USA)	48	49	46.9 (2.0)	-	23	28	SCZ (28.9) + SAD (71.1)	NS	PsychEd: diet and physical activity + MI + printed information (group)	60 min x 1/w	4	TAC (group)	11	7	Yes	No	No	Minutes walked per month;
	11	11	48.1 (13.3)	-	6	6	SCZ (36) + SAD (74)	-	-	-	-	-	-	-	88	No	No	Steps and distance walked per day; pedometer
Attux C. et al., 2013 (Brazil)	81	79	36.2 (9.9)	38.3 (10.7)	50	46	SCZ (90.4) + NS (9.6)	NS	PsychEd: diet and physical activity (group) + BT	60 min x 1/w	12	TAU (indiv)	21	13	Yes	Weight; BMI; WC; GLC; SBP; DBP; CL; HDL; LDL; TG	RSES	ILSS; IPAQ; WHOQOL-BREF;
	44	41	-	-	-	-	SCZ + NS	-	-	-	-	-	-	-	12	Weight	No	No
Speyer H. et al., 2016 (Denmark)	138	142	37.8 (12.6)	39.5 (12.8)	62	60	SCZ (88.4) + NS (11.6)	NS	BT (indiv)	1/w	52	Coord with primary care + TAU (indiv)	18	21	No	Weight; BMI; WC; SBP; HDL; LDL; TG; 10-year-CVR	SAPS; SANS; BACS	HR; VO <sub>2</sub> peak; FEF; Physical Activity Scale; MANSA; EQ5D; GAF
	148	-	38.5 (11.8)	-	67	-	-	-	-	-	-	TAU (indiv)	-	-	21	-	-	-

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Study (Country)	N (start)		Age, y (SD)		Gender (men)		Diagnosis (%)	Length of illness (y)	EG intervention (mode)	Freq EG	Time; ws	CG intervention (mode)	Drop-outs		F-Up; ws	Antropometric and metabolic outcomes	Psychopathology and clinical outcomes	Functional and quality of life outcomes
	EG	CG	EG	CG	EG	CG							EG	CG				
Sugawara N. et al., 2018 (Japan)	87	85	46.6 (10.9)	44.0 (10.3)	46	49	SCZ + SAD	18.3	PsychEd: diet (indiv)	30-40 min x 1/ 4w	52	TAU (indiv)	26	24	No	Weight; BMI; WC; BP; GLC; TG; HDL	No	No
	93		47.6 (9.6)		43							TAU + casual counselling by doctor (indiv)	26					
Wu RR. et al., 2008 (China)	32	32	26.4	25.8	17	16	FEP (100)	0.75	PsychEd: diet (group) + AE (group/indiv)	30 min x 7/w	12	Placebo (indiv)	3	3	No	BMI; WC; GLC	PANSS	No
Brown C. et al., 2014 (USA)	70	66	44.4 (11.7)	44.9 (10.1)	25	20	SCZ (100)	NS	PsychEd: diet and physical activity (group) + AE (group)	Intensive: 0-12w; maintenance: 13-24w; intermittent support: 25-52w	52	TAU (indiv)	23	21	No	Weight	No	No
Kang R et al., 2016 (China)	118	126	46.4 (11.9)	45.4 (12.3)	53	63	SCZ (100)	20.6	BT: Social skill Training (45 min) + MBE: Tai-chi (45 min) (group)	120 min x 2/4w	52	TAU (indiv)	0	0	No	No	PANSS	WHOQOL-BREF
Jean-Baptiste M. et al., 2017 (USA)	9	9	52.4	40.7	2	7	SCZ (55.6) + SAD (44.4)	NS	BT (indiv) + AE (group) + PsychEd: diet and physical activity (group)	45-60 min x 1/w	16	WL (indiv)	1	3	Yes* (24)	Weight	No	No
<b>Inpatients</b>																		
Sailer P. et al., 2015 (Gernany & Switzerland)	19: 7 + 12	17: 4+1 3	30.9 (11.4) (13.7)		12	13	FEP (23.4) + SCZ (42.5) + DD (2.1) + ATP (10.6) + SAD (21.4)	NS	Moderate/ vigorous AE (group): jogging	30 min x 2/w	4	TAU + informative test about physical activity (indiv)	4	3	No	No	PANSS; BDI; attention	IPAQ
Visciglia E. & Lewis S. 2011 (USA)	10	8	37.4 (13.7)	48.1 (11.2)	6	6	SCZ (100)	NS	MBE: Yoga (group)	45 min x 2/w	8	WL (indiv)	NS	NS	No	No	PANSS	WHOQOL-BREF
Kaltsatou A. et al., 2015 (Greece)	16	15	59.5 (19.6)	60.4 (8.6)	14	11	SCZ (100)	34.4	Moderate/ vigorous AE (group): dancing	60 min x 3/w	32	TAU (indiv)	0	0	No	BMI	PANSS	Q-LES-Q; 6MWT; sit-to-stand test; BBS; lower limbs strength testing; hand grip strength; GAF
Loh S. et al., 2015 (Malaysia)	52	52	21.6 (10.2)		35	39	SCZ (100)	NS	Light AE (group): walking	3/w: 0-4w: 30 min; 5-8w: 40 min; 9-12w: 50 min	12	TAU (indiv)	4	0	No	No	PANSS	PSP; SF-36
Paikatt B et al., 2015 (India)	15	15	20-50		15	15	SCZ (100)	NS	MBE: Yoga (group)	90 min x 7/w	4	TAU (indiv)	NS	NS	No	No	PANSS	No
Ho R. et al., 2016 (Hong Kong)	51	49	52.4 (9.6)	54.7 (8.0)	31	24	SCZ (100)	29.9	MBE: Tai-chi (group)	Class of 60 min /w + 45 min twice-weekly sessions in-between under guidance of mental health professional	12	WL (indiv)	0	1	Yes	No	PANSS; PSS; WAIS Digit Span; NES	IADL; Barthel's ADL
	51		55.0 (7.4)		25		SCZ (100)		Moderate / vigorous AE: stepping + walking (group)	Class of 60 min /w + 45 min twice-weekly sessions in-between under	12		1		Yes			

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Study (Country)	N (start)		Age, y (SD)		Gender (men)		Diagnosis (%)	Length of illness (y)	EG intervention (mode)	Freq EG	Time; ws	CG intervention (mode)	Drop-outs		F-Up; ws	Anthropometric and metabolic outcomes	Psychopathology and clinical outcomes	Functional and quality of life outcomes
	EG	CG	EG	CG	EG	CG							EG	CG				
	51	48	-	-	-	-	SCZ		-	-	-	-	1	2	12	No	PANSS; PSS; WAIS Digit Span; NES	IADL; Barthel's ADL
	50	-	-	-	-	-	SCZ		-	-	-	-	1	-	12			
Curčić D. et al., 2017 (Serbia)	40	40	40 (9.5)	41.8 (9.4)	23	19	SCZ (100)	11.83	Moderate/vigorous AE (group): fast walk or jogging	45 min x 4/w	12	TAU (indiv)	0	0	No	No	PANSS	VO <sub>2</sub> peak
Ikai S et al., 2017 (Japan)	28	28	55.5 (11.4)	55.0 (15.8)	18	18	SCZ +	26.2	MBE: Yoga (group)	20 min x 2/w	12	TAU (indiv)	2	3	Yes*	No	PANSS	EQ5D; GAF
Caponnetto P. et al., 2019 (Italy)	15	15	36.9 (9.1)	37.2 (9.5)	8	7	SCZ (100)	NS	MBE: Yoga (group)	90 min x 1/w	12	TAU (indiv)	NS	NS	No	No	PANSS: PSS	EQ5D; Mini-ICF-APP (Adaptive functioning)
Cordes J. et al., 2014 (Germany)	36	38	38.2 (11.2)	35.8 (10.9)	15	27	SCZ + SAD	NS	BT + PsychEd: diet and physical activity (group)	90 min x 1/2w	24	TAU	23	20	Yes	Weight; BMI; WC; SBP; DBP; GLC; TG; CL	PANSS; CGI	No
	13	18	44.1 (7.5)	40.7 (11.7)	4	11	SCZ + SAD		-	-	-	-	2	4	24	Weight; BMI; WC; SBP; DBP; GLC; TG; CL	PANSS; CGI	No
Wu M. et al., 2007 (Taiwan)	28	25	42.2 (7.5)	39.0 (6.7)	11	11	SCZ (100)	NS	PsychEd: diet (indiv) + AE (group)	60 min x 3/w	24	TAU (indiv)	0	3	No	Weight; BMI; GLC; TG; CL	No	No
Methapattara W. & Srisurapanont M. 2011 (Thailand)	32	32	43.2 (9.3)	37.6 (10.8)	23	18	SCZ (100)	13.1	MI (indiv)+ PsychEd: diet (group) + AE (group/indiv)	NS	12	TAU + printed information (indiv.)	4	1	No	Weight; BMI; WC	No	No
Oertel-Knöchel V. et al., 2014 (Germany)	8	10	44.6 (13.8)	38.3 (4.5)	3	5	SCZ (56.9) *	10.3	AE+ CT (group)	75 min x 3/w	4	WL (indiv)	NS	NS	No	No	TMT-A; BACS-symbol coding and animal naming; Category fluency; WMS-III SS; LNS; HVLT-R; BVMT-R; STAI; RHS; PANSS	SF-12 (PCS)
	11		34.9 (9.3)		4				Relaxation + CT (group)	30 min x 3/w	4		NS					

1RMT: One Repetition Maximum test; 6MWT: 6-Minutes Walking Test; 30-mST: 30 meter Sprint Test; ADL: Barthel's Activities of Daily Living; AE: Aerobic exercise; AnE: Anaerobic exercise; ATP: Acute and transient psychosis; BACS: Brief Assessment of Cognition; BARS: Brief Adherence Rating Scale; BBS: Berg-Balance Scale Score; BDI: Beck Depression Inventory; BIPQ: Brief Illness Perception Questionnaire; BMI: Body Mass Index; BNSS: Brief Negative Symptom Scale; BP: Blood Pressure; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; BSI: Brief Symptom Inventory; BT: Behavior Therapy; BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised; CAN: The Camberwell Assessment of Need; CBT: Cognitive-behavioral therapy; CDS: Calgary Depression Scale; CNB: Computerized Neurocognitive Battery; CRS: Compliance Rating Scale; EG: Experimental group; CG: Control group; CGI: Clinical Global Impression; CL: cholesterol (total); CVR: Cardiac Risk; CT: Cognitive Training; DBP: Diastolic Blood Pressure; DD: Delusional disorder; DM-2: Diabetes Mellitus type 2; EG: Experimental group; EQ5D: European Quality of Life 5 Dimensions; F-up: Follow-up; FACT-Sz: Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia; FEF: Forced Expiratory Flow; FEP: First Episode of Psychosis; Freq: Frequency; GAF: Global Assessment of Functioning; GLC: Glucose; HDL: High-density lipoprotein; indiv: individual; HKLLT: Hong-Kong List Learning Test; HR: Heart rate; HVLT-R: Hopkins Verbal Learning Test-Revised; IADL: Lawton's Instrumental Activities of Daily Living; ILSS: Independent Living Skills Survey; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire; K-PASE: Physical Activity Scale; LDL: Low-density lipoprotein; LNS: Letter-Number-Span; MADRS: The Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; min: minutes; MANSA: Manchester Short Assessment of Quality of Life; MBE: Mind-Body Exercise; MCCB: MATRICS Consensus Cognitive Battery; MCS-12: mental component summary; MHI: Mental Health Inventory; MI: Motivational Interview; NES: Neurological Evaluation Scale; NIDDM: noninsulin-dependent diabetes mellitus; NS: No Specified; OEES: Outcome expectations for exercise; OT: Occupational Therapy; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PCS: physical component summary; PsychEd: psychoeducation; PHQ: Patient Health Questionnaire; PSP: Personal and Social Performance Scale; PSS: Perceived Stress Scale; Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; RER: Respiratory Exchange Ratio; RHS: Revised Hallucination Scale; RSES: Rosenberg Self-esteem Scale; SAD: Schizoaffective disorder; SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms; SBP: Systolic Blood Pressure; SCZ: Schizophrenia; SCZPH: Schizophreniform; SD: Standard Deviation; SEE: Exercise self-efficacy; SF-12: Short Form 12-item Physical and Mental Survey; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOFS: Social and Occupational Functioning Scale; SSD: Schizophrenia Spectrum Disorders; SDS: Sheehan Disability Scale; STB: Slalom test running with ball; STAI: State-Trait Anxiety Inventory; t: duration; TAC: Time and attention control; TAU: Treatment as usual; TG: triglycerides; TMT: Trail Making Test; TRAI: Trait Anxiety Inventory; TRENDS: Recognition of emotions in neuropsychiatric disorders; VCO<sub>2</sub>: peak rate of carbon dioxide production; VE: Peak minute ventilation; VO<sub>2</sub> peak: peak rate of oxygen uptake; w: week; W peak: Peak power output; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale; WC: Waist Circumference; WHODAS: World Health Organization Disability Schedule; WHOQOL-BREF: World Health Organization's Quality of Life shorter version; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; WL: Waiting List; WMS-III SS: Wechsler Memory Scale Spatial Span; Y: years; YPAS: The Yale Physical Activity Scale.

Shaded rows means follow-up studies.

a Ineligible design for the purpose of the follow-up synthesis.

b Sample contains outpatient and stable long-term inpatients.

c A Major Depressive Disorder sample was not included in the synthesis.

**Table 2**

Risk of bias of included studies following the Cochrane handbook recommendations: Low risk: the investigators describe a random component for the considered risk, Unclear: insufficient information to permit judgment of “Low risk” or “High risk”, High risk: the investigators describe a non-random component.

Study	Selection bias		Reporting bias	Detection bias	Attrition bias	Bias score
	Random sequence generation	Allocation concealment				
Beebe et al. (2005)	Low	Unclear	High	Unclear	Low	2
Acil et al. (2008)	Low	High	Low	High	Unclear	2
Pajonk et al. (2010)	Low	Low	Low	Low	Low	5
Varambally et al. (2012)	Low	Low	Unclear	Low	High	3
Jayaram et al. (2013)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	High	0
Svatkova et al. (2015)	Low	Low	Low	High	Low	4
Isuru et al. (2015)	Unclear	Unclear	High	Low	Low	2
Silva et al. (2015)	Low	Low	Low	Low	Low	5
Hsu et al. (2016)	Low	Unclear	Low	Low	Low	4
Bhatia et al. (2017)	Low	Low	Low	High	Unclear	3
Cheng et al. (2017)	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	3
Wang et al. (2018)	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear	2
Ryu et al. (2020)	Low	Low	Low	Low	Low	5
Marzolini et al. (2009)	Low	Low	Low	Low	Low	5
Battaglia et al. (2013)	Low	Low	Unclear	Low	Low	4
Scheewe et al. (2013)	Low	Low	Low	High	Low	4
Kimhy et al. (2015)	Low	Low	Low	Low	Low	5
Armstrong et al. (2016)	Low	Low	Low	Low	Low	5
Álvarez-Jiménez et al. (2006)	Low	Low	Low	Low	Low	5
Álvarez-Jiménez et al. (2010) (follow-up)	Low	Low	Unclear	Low	Low	4
Lin et al. (2015)	Low	Low	Low	Low	Low	5
Fisher et al. (2020)	Low	High	Low	High	Low	3
Ikai et al. (2013)	Low	Low	Unclear	Low	Low	4
Ikai et al. (2014)	Low	Low	Low	Low	Low	5
Holt et al., 2019	Low	Low	Low	Low	Low	5
Rotatori et al. (1980)	Low	Unclear	High	Low	Low	3
McCreadie et al. (2005)	High	High	Unclear	Unclear	Low	1
Iglesias-García et al. (2010)	Low	Unclear	Low	Low	Low	4
Littrell et al. (2003)	Low	Unclear	Low	Low	Low	4
Brar et al. (2005)	Low	Unclear	Low	Unclear	Low	3
McKibbin et al. (2006)	Low	Unclear	Low	Unclear	Low	3
McKibbin et al. (2010) (follow-up)	Low	Unclear	Low	Low	Low	4
Kwon et al. (2006)	Low	Unclear	Low	Unclear	Low	3
Scocco et al. (2006)	Low	High	High	Low	Low	3
Weber and Wyne, (2006)	Low	Low	Low	Low	Low	5
Gaitero-Calleja et al. (2007)	Unclear	Unclear	High	Low	High	1
Beebe et al., 2010	Low	Unclear	Low	Unclear	Low	3
Beebe et al. (2011)	Low	Unclear	Low	Unclear	Low	3
Beebe et al. 2013(follow-up)	Low	Unclear	Low	Low	Low	4
Attux et al. (2013)	Low	Low	Low	Low	Low	5
Speyer et al., 2016	Low	Low	High	Low	Low	4
Sugawara et al. (2018)	Low	High	Low	Low	Low	4
Lovell et al. (2014)	Low	Low	Low	Low	Low	5
Wu et al. (2008)	Low	Low	Low	Low	Low	5
Brown et al. (2014)	Low	Unclear	Low	Low	Low	4
Kang et al. (2016)	Low	Low	Low	Low	Low	5
Jean-Baptiste M. et al., 2017	Low	Unclear	High	Low	Low	3
Sailer et al. (2015)	Low	Low	High	Low	Low	4
Visceglia and Lewis, (2011)	Low	Unclear	Low	Low	Low	4
Kaltsatou et al. (2015)	Unclear	Low	Low	Low	Low	4
Loh et al., 2015	Low	High	Low	High	Low	3
Paikkatt et al. (2015)	Unclear	Unclear	High	Unclear	Unclear	0
Ho et al. (2016)	Low	Unclear	Unclear	High	Unclear	1
Curcic et al. (2017)	Unclear	Unclear	Unclear	High	Unclear	0
Ikai et al. (2017)	Low	Low	Low	Low	Low	5
Caponetto et al., 2019	Low	Unclear	High	Unclear	Unclear	1
Cordes et al. (2014)	Low	Unclear	Low	Unclear	Low	3
Wu et al. (2007)	Low	Unclear	Low	Low	Low	4
Methapatara and Srisurapanont, (2011)	Low	High	Low	Low	Low	4
Oertel-Knöchel et al. (2014)	Low	Low	Low	Unclear	Low	4

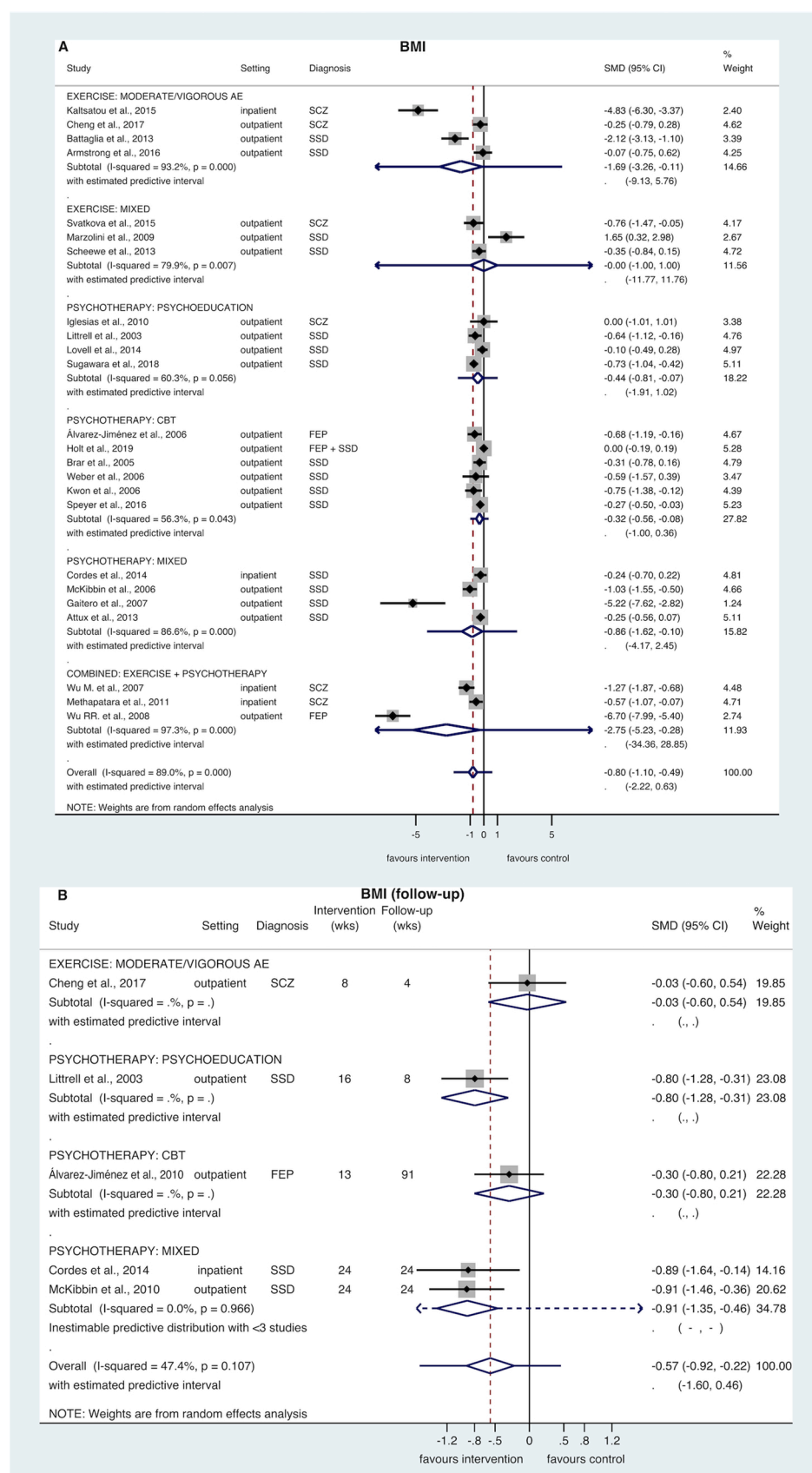
A summary score was calculated with 0 for each category with high or unclear risk and 1 for each category with low risk, with higher scores meaning less risk of bias.

= 60.3%) and cognitive behavioral therapy (CBT) ( $N = 6$ ,  $g = -0.320$  (-0.564, -0.076),  $I^2 = 56.3\%$ ). However, mixed psychotherapy (combining psychoeducation and CBT) was associated to large effect size ( $N = 4$ ,  $g = -0.860$  (-1.622, -0.099),  $I^2 = 86.6\%$ ).

Considering mode of intervention, the effect size for group-based approaches was large ( $N = 18$ ,  $g_{\text{group}} = -1.021$  (-1.466, -0.577),  $I^2 = 91.4\%$ ), whereas individual interventions had small effect size ( $N = 6$ ,  $g_{\text{indiv}} = -0.427$  (-0.679, -0.176),  $I^2 = 55.5\%$ ).

Splitting studies by diagnosis, the two studies enrolling FEP patients (Álvarez-Jiménez et al., 2006; Wu et al., 2008) had the largest average effect size compared to other diagnostic categories, but with considerable within-subgroup heterogeneity ( $N = 2$ ,  $g_{\text{FEP}} = -3.656$  (-9.557, 2.244),  $I^2 = 98.6\%$ ). Sensitivity analyses for the effectivity of intervention in chronic stage of disease produced results largely comparable to the entire dataset (see Supplementary Materials).

3.3.1.1.2. Analyses on studies with low risk of bias. Sensitivity



**Fig. 2.** Forest plots for between-group (intervention vs control) difference in BMI change immediately after intervention (2A) or at the end of follow-up (2B). The effect size is expressed as standardized mean difference (Hedges' g): a negative effect size indicates a relative decrease in BMI in the intervention group compared to controls (thus in favour of intervention), whereas a positive effect size indicates a relative BMI increase in the intervention group (thereby favouring controls). Effect sizes from individual studies are accompanied by their 95% confidence intervals (represented as back horizontal lines); the size of the grey boxes in the forest plots is proportional to the weight assigned to each study according to DerSimonian-Laird random-effects weighting. Meta-analysis was performed over all studies and within subgroups defined by subtype of intervention: the overall effect size is represented by a diamond, where its center (and point of maximum width) is located at average effect size, 95% confidence intervals for the average effect size are indicated by the ends of the diamond, and 95% predictive intervals are indicated by horizontal lines extending from each end of the diamond. The dashed vertical line indicates overall effect size. Abbreviations: BMI: body mass index; SMD: standardized mean difference; CI: confidence intervals; FEP: first-episode psychosis; SCZ: schizophrenia; SSD: schizophrenia-spectrum disorder; wks: weeks; AE: aerobic exercise; CBT: cognitive behavioral therapy.



analyses were conducted including only studies with low risk of bias (RoB) (N = 18). Overall and subgroup-based results were comparable in size and statistical significance - see Supplementary Materials.

Random-effects meta-regression was performed on these low-bias studies to further explore the influence of setting, type and total hours of intervention: no association was found to effectiveness.

As mentioned in the Data analysis section of Material and Methods, sensitivity analyses for chronic psychosis and low-RoB studies were performed for all outcomes but henceforth reported in the main text only if they sensibly differed from the entire sample. Likewise, meta-regression as described for BMI was performed for all outcomes with at least 10 studies, but only reported in light of (near) significant associations.

**3.3.1.1.3. Publication bias.** The funnel plot was highly asymmetrical as, confirmed by Egger's test for small-study effect ( $p = 0.002$ ). However, further inspection with enhanced significance contours indicated that this was due to small studies with highly-significant effect sizes, unlikely to arise by publication bias (see Supplementary Materials for this and all funnel plots). Indeed, non-parametric adjustment by trim-and-fill imputation method yielded identical effect size to the original, with no studies imputed.

Two (of 26) studies were not included in the meta-analysis as the effect size could not be calculated: one with exercise therapy in SCZ outpatients (Beebe et al., 2005) and another about psychotherapy based on diet advice in SCZ outpatients (McCreadie et al., 2005). Neither of the two reported any significant BMI change.

**3.3.1.2. BMI change at the end of follow-up.** Out of the 26 studies on BMI change, only seven examined the potential persistence of the effect after follow-up (Álvarez-Jiménez et al., 2010; Cheng et al., 2017; Cordes et al., 2014; Gaitero-Calleja et al., 2007; Littrell et al., 2003; McCreadie et al., 2005; McKibbin et al., 2010). Out of these, five were suitable for meta-analysis, with an average duration of 30.2 weeks since the end of the intervention and 47.2 since the beginning of experiment. The change in outcome variable (BMI) was assessed between end of follow-up and before the start of intervention.

The effect was medium-sized (Fig. 2b): D+L Hedges'  $g = -0.570$ , 95% CI (-0.916, -0.224)  $p = 0.001$ , 95% P.I. (-1.60, 0.46). In terms of non-standardized mean difference: WMD = -1.087 kg/m<sup>2</sup> (95% CI -1.804, -0.371)  $p = 0.003$ . There was no significant between-study heterogeneity:  $Q = 7.61$  (df = 4,  $p = 0.107$ ),  $\tau^2 = 0.0733$ ,  $I^2 = 47.40\%$ .

Subgroup division into in and outpatient settings showed no clear differences (although the only inpatient-based study had the largest effect size of all five studies). In terms of type of intervention, while no significant long-term effect was observed for the single exercise-based study ( $N = 1$ ,  $g_{\text{exercise}} = -0.031$  (-0.599, 0.537)), there was medium effect size for psychotherapy ( $N = 4$ ,  $g_{\text{psychotherapy}} = -0.694$  (-0.989, -0.398),  $I^2 = 12.3\%$ ). Further examination on specific subtypes of exercise and psychotherapy showed that studies based on psychoeducation ( $N = 1$ ) and mixed psychotherapy ( $N = 2$ ) had significant long-term effect, whereas moderate/vigorous AE and CBT did not ( $N = 1$  each). No difference was established between individual and group therapies.

Regarding patient's diagnosis, subgroup splitting showed that SSD was associated to significant, large effect size ( $N = 3$ ,  $g_{\text{SSD}} = -0.856$ , 95% CI (-1.184, -0.528),  $I^2 = 0\%$ ; by contrast, no significant effect was encountered for FEP or SCZ patients ( $N = 1$  each).

Two studies: one about psychotherapy in SCZ outpatients (McCreadie et al., 2005) and other with combined intervention in SSD outpatients (Gaitero-Calleja et al., 2007) with a follow-up of 52 and 12 weeks, respectively, did not provide numeric effect sizes but reported no effect on BMI.

### 3.3.2. Body weight

**3.3.2.1. Body weight change at the end of intervention.** There were

twenty-five studies examining change in body weight (Álvarez-Jiménez et al., 2006; Armstrong et al., 2016; Attux et al., 2013; Battaglia et al., 2013; Brar et al., 2005; Brown et al., 2014; Cheng et al., 2017; Cordes et al., 2014; Fisher et al., 2020; Holt et al., 2019; Hsu et al., 2016; Iglesias-García et al., 2010; Jean-Baptiste et al., 2007; Kwon et al., 2006; Littrell et al., 2003; Lovell et al., 2014; Marzolini et al., 2009; McKibbin et al., 2006; Methapatara and Srisurapanont, 2011; Rotatori et al., 1980; Scheewe et al., 2013; Scocco et al., 2006; Speyer et al., 2016; Sugawara et al., 2018; Weber and Wyne, 2006; Wu et al., 2007, 2008); out of these, twenty-four reported results in a manner suitable for meta-analysis.

At the end of intervention, the experimental group had a weight reduction of -2.121 kg (95% CI -3.067, -1.176)  $p < 0.001$ , compared to controls. In terms of standardized mean difference, the effect in favour of intervention was medium-sized:  $g = -0.528$  (95% CI -0.729, -0.327)  $p < 0.001$ , with 95% P.I. (-1.38, 0.33). There was substantial between-study heterogeneity:  $Q = 86.08$  (df = 24,  $p < 0.001$ ),  $\tau^2 = 0.1601$ ,  $I^2 = 72.1\%$ . See Fig. 3a.

Subgroup analysis by patient setting did not show a noticeable difference in average effect, which was medium-sized and statistically significant in both inpatient and outpatient setting.

In terms of type of intervention, the average effect size for the combination of exercise and psychotherapy was larger than for each component alone:  $N = 5$ ,  $g_{\text{combined}} = -0.845$  (-1.187, -0.503),  $I^2 = 50.0\%$ ;  $N = 14$ ,  $g_{\text{psychotherapy}} = -0.459$  (-0.683, -0.234),  $I^2 = 67.9\%$ ;  $N = 6$ ,  $g_{\text{exercise}} = -0.246$  (-1.007, 0.515),  $I^2 = 81.2\%$ . The considerable heterogeneity within the exercise subgroup was partly explained by assessing separate subtypes: moderate/vigorous AE showed medium-sized benefit ( $N = 5$ ,  $g = -0.571$  (-1.159, 0.016),  $p = 0.056$ ,  $I^2 = 69.0\%$ ), whereas the single study with mixed AE/AnE actually reported weight gain in the intervention group ( $N = 1$ ,  $g = 2.699$  (1.046, 4.352)). Regarding psychotherapy, the effect was very similar for all subtypes: small for psychoeducation ( $N = 5$ ,  $g = -0.481$  (-0.823, -0.139),  $I^2 = 52.9\%$ ) and CBT ( $N = 6$ ,  $g = -0.357$  (-0.653, -0.061),  $I^2 = 47.3\%$ ), and only slightly larger (but non-significant) for mixed psychotherapy ( $N = 3$ ,  $g = -0.586$  (-1.280, 0.107),  $p = 0.098$ ,  $I^2 = 87.0\%$ ). Likewise, there were no differences in terms of mode of intervention: weight reduction was medium-sized and statistically significant both in group and individual approaches.

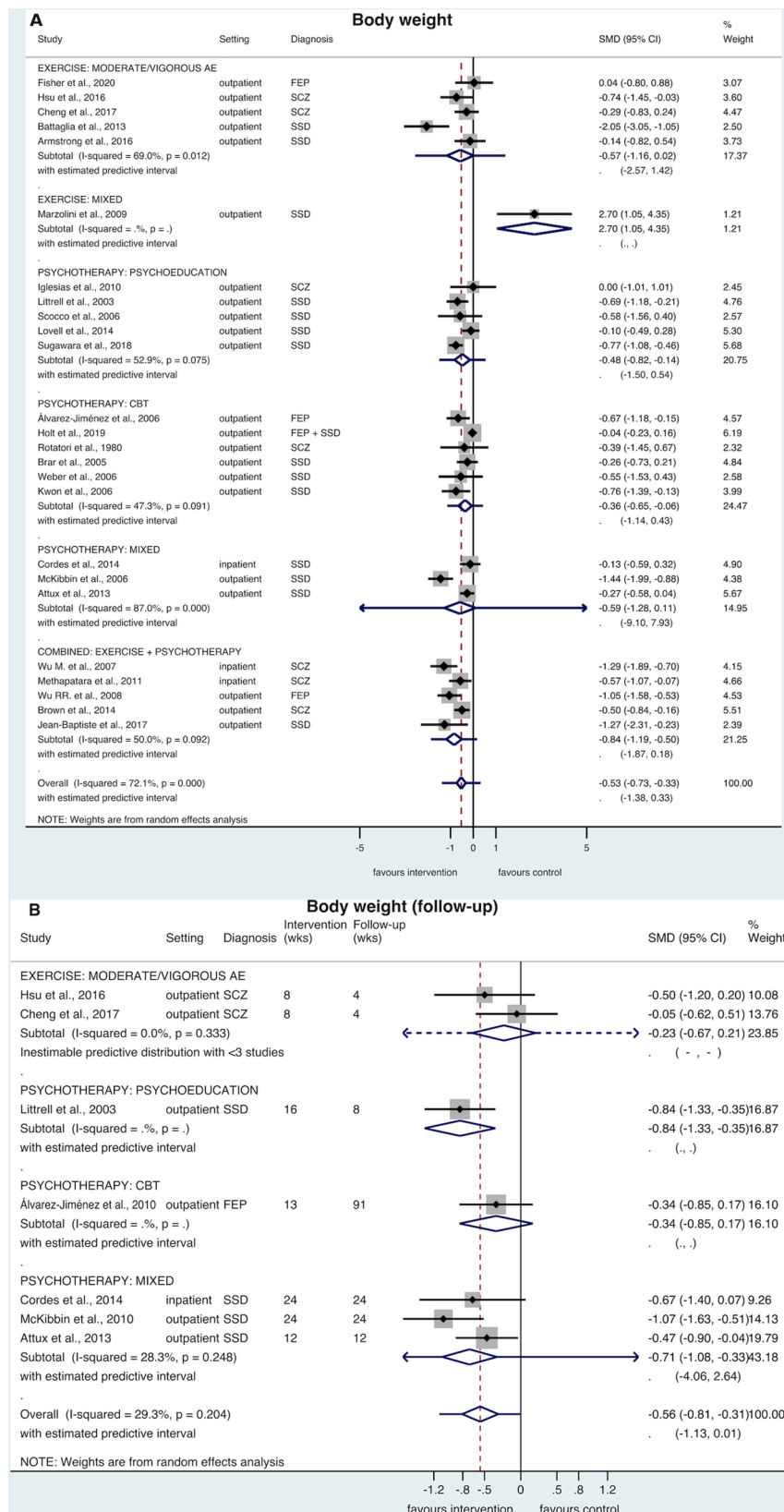
Splitting by diagnosis, all subgroups (SCZ, SSD, FEP) had significant medium-sized effect, except for the single study encompassing FEP + SSD patients, which had no effect whatsoever.

One study (Speyer et al., 2016) -psychotherapy in SSD outpatients- could not be pooled for meta-analysis; the authors reported no significant effect of the intervention on weight change.

**3.3.2.2. Weight change at the end of follow-up.** Out of the twenty-five studies examining body weight, only eight (Álvarez-Jiménez et al., 2010; Attux et al., 2013; Cheng et al., 2017; Cordes et al., 2014; Hsu et al., 2016; Littrell et al., 2003; McKibbin et al., 2010; Rotatori et al., 1980) explored follow-up persistence of the effect. Out of them, seven were suitable for meta-analysis, with an average follow-up of 23.85 weeks after the end of the intervention - totalling 38.86 weeks since the beginning of the study. As usual, the considered effect size measured weight change since the beginning of the intervention.

The intervention group had a comparative reduction of -2.753 kg (-4.208, -1.298)  $p < 0.001$ . This entailed follow-up persistence of a moderate effect size in favour of intervention:  $g = -0.559$  (95% CI -0.807, -0.311)  $p < 0.001$ , with 95% prediction intervals (-1.13, 0.01). There was no significant between-study heterogeneity:  $Q = 8.49$  (df = 6,  $p = 0.204$ ),  $\tau^2 = 0.0326$ ,  $I^2 = 29.30\%$ . See Fig. 3b.

Subgroup analysis indicated no differences in effect size in terms of patient setting. Splitting by type of intervention (only exercise and psychotherapy were extant), the average effect size was non-significant for exercise studies ( $N = 2$ ,  $g_{\text{exercise}} = -0.232$  (-0.672, 0.209),  $I^2 = 0.0\%$ ) and moderate for psychotherapy studies ( $N = 5$ ,  $g_{\text{psychotherapy}} = -0.654$



**Fig. 3.** Forest plots for between-group (intervention vs control) difference in body weight change immediately after intervention (3A) or at the end of follow-up (3B). The effect size is expressed as standardized mean difference (Hedges' g): a negative effect size indicates a relative decrease in body weight in the intervention group compared to controls (thus in favour of intervention), whereas a positive effect size indicates a relative weight increase in the intervention group (thereby favouring controls). Effect sizes from individual studies are accompanied by their 95% confidence intervals (represented as back horizontal lines); the size of the grey boxes in the forest plots is proportional to the weight assigned to each study according to DerSimonian-Laird random-effects weighting. Meta-analysis was performed over all studies and within subgroups defined by subtype of intervention: the overall effect size is represented by a diamond, where its center (and point of maximum width) is located at average effect size, 95% confidence intervals for the average effect size are indicated by the ends of the diamond, and 95% predictive intervals are indicated by horizontal lines extending from each end of the diamond. The dashed vertical line indicates overall effect size. Abbreviations: SMD: standardized mean difference; CI: confidence intervals; FEP: first-episode psychosis; SCZ: schizophrenia; SSD: schizophrenia-spectrum disorder; wks: weeks; AE: aerobic exercise; CBT: cognitive behavioral therapy.



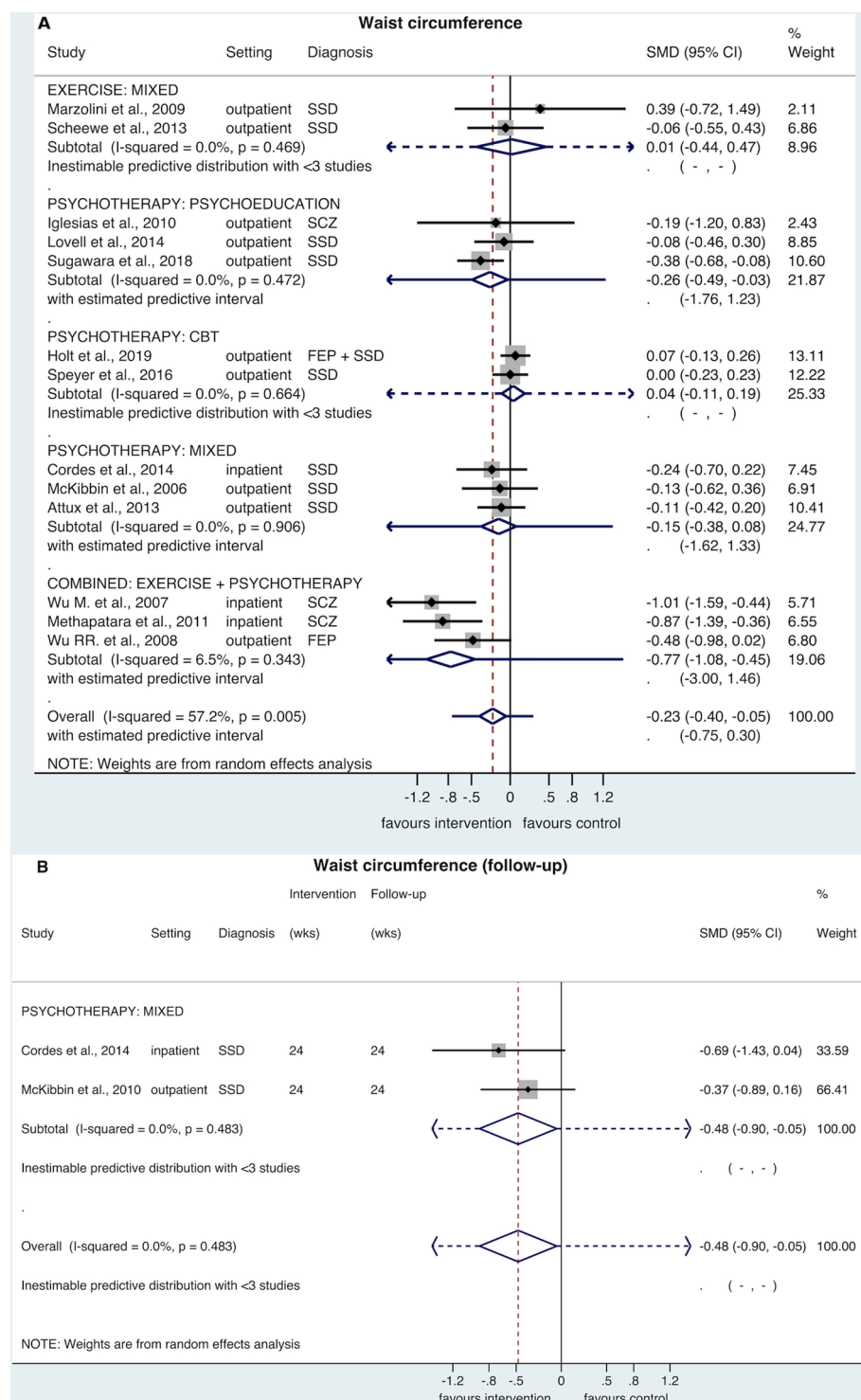
(-0.913, -0.395),  $I^2 = 17.7\%$ ). Considering specific subtypes of exercise and psychotherapy, statistical significance was observed for psychoeducation (N = 1) and mixed psychotherapy (N = 3), but not for moderate/vigorous AE (N = 2) or CBT (N = 1). No difference was encountered in terms of mode of intervention (individual versus group approaches). In subgroup analysis by diagnosis, SSD-studies had the largest average effect size compared to FEP and SCZ.

One study using psychotherapy in SCZ outpatients (Rotatori et al., 1980) reported persistent weight loss in the intervention group after follow-up compared to controls, but gave no measure of effect size or

statistical significance.

### 3.3.3. Waist circumference

**3.3.3.1. Change in waist circumference at the end of intervention.** Thirteen studies (Attux et al., 2013; Cordes et al., 2014; Holt et al., 2019; Iglesias-García et al., 2010; Lovell et al., 2014; Marzolini et al., 2009; McKibbin et al., 2006; Methapatara and Srisurapanont, 2011; Scheewe et al., 2013; Speyer et al., 2016; Sugawara et al., 2018; Wu et al., 2007, 2008) explored change WC as an outcome measure; all were suitable for



**Fig. 4.** Forest plots for between-group (intervention vs control) difference in waist circumference change immediately after intervention (4A) or at the end of follow-up (4B). The effect size is expressed as standardized mean difference (Hedges' g): a negative effect size indicates a relative decrease in waist circumference in the intervention group compared to controls (thus in favour of intervention), whereas a positive effect size indicates a relative waist circumference increase in the intervention group (thereby favouring controls). Effect sizes from individual studies are accompanied by their 95% confidence intervals (represented as back horizontal lines); the size of the grey boxes in the forest plots is proportional to the weight assigned to each study according to DerSimonian-Laird random-effects weighting. Meta-analysis was performed over all studies and within subgroups defined by subtype of intervention: the overall effect size is represented by a diamond, where its center (and point of maximum width) is located at average effect size, 95% confidence intervals for the average effect size are indicated by the ends of the diamond, and 95% predictive intervals are indicated by horizontal lines extending from each end of the diamond. The dashed vertical line indicates overall effect size. Abbreviations: SMD: standardized mean difference; CI: confidence intervals; FEP: first-episode psychosis; SCZ: schizophrenia; SSD: schizophrenia-spectrum disorder; wks: weeks; CBT: cognitive behavioral therapy.

meta-analysis.

Concerning unstandardized mean difference, there was a reduction in WC of -1.453 cm (-2.514, -0.392)  $p = 0.007$ . In terms of standardized Hedges'  $g$ , the effect was small in size, but statistically significant:  $g = -0.226$ , 95% CI (-0.398, -0.054)  $p = 0.010$ , 95% P.I (0.750, 0.300). There was moderate between-study heterogeneity:  $Q = 28.05$  ( $df = 12$ ,  $p = 0.005$ ),  $\tau^2 = 0.0493$ ,  $I^2 = 57.2\%$ . See Fig. 4a.

In subgroup analysis by setting, the inpatient subgroup had a moderate effect size in favour of intervention ( $N = 3$ ,  $g_{\text{inpatient}} = -0.686$  (-1.173, -0.2),  $I^2 = 62.8\%$ ). Conversely, the effect was non-significant in outpatients ( $N = 10$ ,  $g_{\text{outpatient}} = -0.086$  (-0.203, 0.030),  $I^2 = 8.8\%$ ), even though the outpatient subgroup had more studies and was largely homogeneous.

Subgroup analysis also suggested that type of intervention was a key variable in explaining out the overall between-study heterogeneity, since the three subgroups defined by this criterion (exercise, psychotherapy and combined therapy) were internally homogeneous. While the effect size was close to zero for exercise alone and for psychotherapy alone, the effect of the combined intervention was moderate:  $N = 3$ ,  $g_{\text{combined}} = -0.768$  (-1.082, -0.454),  $I^2 = 6.5\%$ . Importantly, two of the three combined-intervention studies were based on inpatients, suggesting that both factors may have played a role. Considering specific subtypes of exercise and psychotherapy, all exercise-based studies had mixed AE/AnE programmes (which also reported no benefit for BMI and body weight). Small-sized benefit was observed for psychoeducation, but not for CBT or mixed psychotherapy. There were no differences of note by mode of intervention (group versus individual). In terms of diagnosis, SCZ subgroup ( $N = 3$ ) had the largest effect size.

Funnel plot inspection showed no clear evidence of publication bias (Egger's test  $p = 0.095$ ).

**3.3.3.2. Change in waist circumference at the end of follow-up.** There were only two studies (Cordes et al., 2014; McKibbin et al., 2010) that measured change in WC at the end of a follow-up. Both had 24 weeks of follow-up, 48 in total since the beginning of the intervention.

WC reduction persisted after follow-up. In terms of unstandardized mean difference it was WMD = -5.094 cm (-9.322, -0.866); standardized difference indicated small effect size (Fig. 4b):  $g = -0.477$  (-0.905, -0.050)  $p = 0.028$ . There was not between-study heterogeneity:  $Q = 0.49$  ( $df = 1$ ,  $p = 0.483$ ),  $\tau^2 = 0.0000$ ,  $I^2 = 0.0\%$ . Two issues must be considered, however: first,  $p = 0.028$  was (barely) no longer considered significant after FDR correction of  $\alpha$ -threshold to 0.025; second, when considering the only low-RoB study of the two, the effect for intervention was also non-significant.

### 3.3.4. Blood glucose

**3.3.4.1. Change in blood glucose at the end of intervention.** Out of the eleven studies that examined post-intervention effect on blood glucose (Attux et al., 2013; Cordes et al., 2014; Holt et al., 2018, 2019; Ikai et al., 2014; Kwon et al., 2006; McCreadie et al., 2005; McKibbin et al., 2006; Scheewe et al., 2013; Sugawara et al., 2018; Wu et al., 2007, 2008), nine were suitable for quantitative synthesis.

Overall, there was no significant change in blood glucose compared to the control group: WMD = -1.508 mg/dL, 95% CI (-6.115, 3.099),  $p = 0.521$ ; Hedges'  $g = -0.212$ , 95% CI (-0.550, 0.126),  $p = 0.219$ , 95% P.I (-1.38, 0.96) - see Fig. 5a. However, considerable heterogeneity between studies was observed:  $Q = 54.38$  ( $df = 8$ ,  $p < 0.001$ ),  $\tau^2 = 0.2161$ ,  $I^2 = 85.3\%$ .

Subgroup analysis by setting encountered no effect in neither in or outpatients.

Likewise, the effect size was non-significant for all three intervention types, even though, on average, it was largest for combined intervention. Considering subtypes of exercise (mixed AE/AnE and mind-body exercise (MBE) and psychotherapy (psychoeducation, CBT, mixture),

no intervention was beneficial in terms of blood glucose reduction; rather, MBE ( $N = 1$ ) and CBT ( $N = 1$ ) were associated to higher glucose levels in the intervention group. Note, however, that no study employed standard AE. Lack of effect was also found in both group and individual approaches.

Subgroup division by diagnosis showed that the largest effect size corresponded to the single study on FEP patients, the only diagnostic subgroup with statistically significant benefit:  $N = 1$ ,  $g = -1.627$  (-2.197, -1.058)).

Egger's test for small-study effect was significant ( $p = 0.029$ ), but inspection of the funnel plot with enhanced contours suggested that the asymmetry was related to outlier studies rather than publication bias, and imputation by trim-and-fill method did not correct the real effect size.

Two studies, both performing psychotherapy in outpatients (McCreadie et al., 2005)- SCZ patients- and (Kwon et al., 2006)-SSD-) did not report effect size but found no significant effect on glucose.

**3.3.4.2. Change in blood glucose at the end of follow-up.** There were two follow-up studies, both performing psychotherapy (McCreadie et al., 2005)- SCZ outpatients, 52 weeks of follow-up- and (Cordes et al., 2014)- SSD inpatients, 24 weeks of follow-up-. Cordes et al. was the only one giving numeric effect size - reporting significant benefit in the intervention group. McCreadie et al. only stated lack of significant effect.

### 3.3.5. Total cholesterol levels

**3.3.5.1. Change in total cholesterol at the end of intervention.** Six studies (Attux et al., 2013; Cordes et al., 2014; Holt et al., 2019; Ikai et al., 2014; McCreadie et al., 2005; Wu et al., 2007) examined total cholesterol after intervention; four of them were suitable for meta-analysis.

Overall, no significant effect was observed (Fig. 5b): WMD = -4.273 mg/dL (-10.725, 2.178), 0.194; Hedges'  $g = -0.097$ , 95% CI (-0.249, 0.054),  $p = 0.206$ ; 95% P.I (-0.43, 0.23). Moreover, there was no between-study heterogeneity:  $Q = 0.44$  ( $df = 3$ ,  $p = 0.933$ ),  $\tau^2 = 0.0000$ ,  $I^2 = 0.0\%$ .

Two studies (Cordes et al., 2014; McCreadie et al., 2005) could not be pooled for quantitative synthesis but reported not significant effect.

**3.3.5.2. Change in total cholesterol at the end of follow-up.** As with blood glucose, two studies reported follow-up on total cholesterol (Cordes et al., 2014; McCreadie et al., 2005) but were not suitable for meta-analysis: both observed no effect after follow-up.

### 3.3.6. LDL

Five studies (Attux et al., 2013; Ikai et al., 2014; Kwon et al., 2006; McKibbin et al., 2006; Speyer et al., 2016) explored low density lipoproteins (LDL) change at the end of intervention (in the case of Speyer et al., actually non-high density lipoprotein (non-HDL) change, and in Kwon et al., LDL/HDL ratio). Four were suitable for meta-analysis.

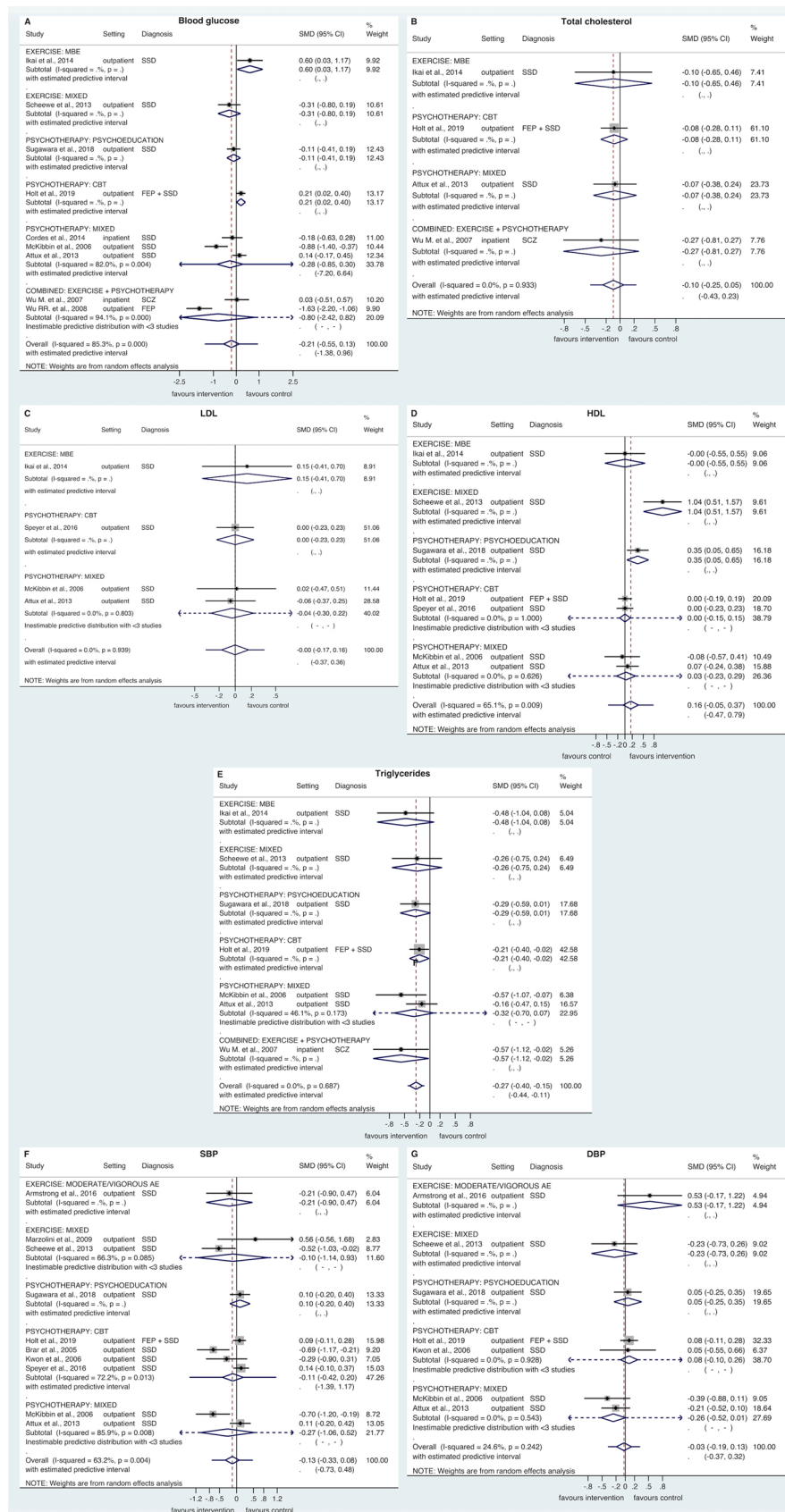
Overall, no effect was observed (Fig. 5c): WMD=0.010 mg/dL (-7.330, 7.351),  $p = 0.998$ ; Hedges'  $g = -0.002$ , 95% CI (-0.168, 0.164),  $p = 0.983$ , 95% P.I. (-0.37, 0.36). There was no heterogeneity between studies:  $Q = 0.41$  ( $df = 3$ ,  $p = 0.939$ ),  $\tau^2 = 0.0000$ ,  $I^2 = 0.0\%$ .

Kwon et al. (psychotherapy in SSD outpatients) was not appropriate for meta-analysis: they mentioned no significant effect on LDL/HDL ratio (although there was some decrease in the intervention group).

No study considered follow-up LDL.

### 3.3.7. HDL

**3.3.7.1. Change in HDL at the end of intervention.** There were eight studies exploring HDL change at the end of intervention (Attux et al., 2013; Holt et al., 2019; Ikai et al., 2014; McCreadie et al., 2005;



**Fig. 5.** Forest plots for between-group (intervention vs control) difference in metabolic parameters change immediately after intervention: blood glucose (5A), total cholesterol (5B), LDL (5C), HDL (5D), triglycerides (5E), systolic blood pressure (5F) and diastolic blood pressure (5G). The effect size is expressed as standardized mean difference (Hedges' g): a negative effect size indicates a relative decrease in the intervention group compared to controls, whereas a positive effect size indicates the opposite. Thus, the sign of effect in favour of intervention will be different in each case (for instance, negative for LDL and positive for HDL); it is indicated at the bottom of each forest plot. Effect sizes from individual studies are accompanied by their 95% confidence intervals (represented as back horizontal lines); the size of the grey boxes in the forest plots is proportional to the weight assigned to each study according to DerSimonian-Laird random-effects weighting. Meta-analysis was performed over all studies and within subgroups defined by subtype of intervention: the overall effect size is represented by a diamond, where its center (and point of maximum width) is located at average effect size, 95% confidence intervals for the average effect size are indicated by the ends of the diamond, and 95% predictive intervals are indicated by horizontal lines extending from each end of the diamond. The dashed vertical line indicates overall effect size. Abbreviations: LDL: low-density lipoprotein; HDL: high-density lipoprotein; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; SMD: standardized mean difference; CI: confidence intervals; FEP: first-episode psychosis; SCZ: schizophrenia; SSD: schizophrenia-spectrum disorder; wks: weeks; AE: aerobic exercise; MBE: mind-body exercise; CBT: cognitive behavioral therapy.



McKibbin et al., 2006; Scheewe et al., 2013; Speyer et al., 2016; Sugawara et al., 2018); seven were suitable for meta-analysis.

No overall effect was found, neither in terms of unstandardized mean difference (WMD = 1.595 mg/dL (-0.455, 3.645),  $p = 0.127$ ) or for standardized effect size:  $g = 0.160$ , 95% CI (-0.051, 0.371),  $p = 0.138$ ;  $P.I. (-0.47, 0.79)$  -see Fig. 5d. However, individual studies exhibited substantial heterogeneity:  $Q = 17.18$  ( $df = 6$ ,  $p = 0.009$ ),  $\tau^2 = 0.0480$ ,  $I^2 = 65.10\%$ .

All studies were based on outpatient setting. Regarding type of intervention, the effect size was non-significant for both existing subgroups, although larger for exercise ( $N = 2$ ,  $g = 0.522$  (-0.494, 1.538),  $I^2 = 85.8\%$ ) than for psychotherapy ( $N = 5$ ,  $g = 0.064$  (-0.065, 0.193),  $I^2 = 11.8\%$ ) - note that, for HDL, beneficial effect is signalled by a positive  $g$ , indicating HDL increase. Exploring intervention subtypes, two single-study subgroups had significant effect for intervention, namely mixed AE/AnE (large effect size) and psychoeducation (small effect size), while the others found no effect (MBE, CBT and mixed psychotherapy). Additionally, no effect was found for subgroups based on mode of intervention or diagnosis.

As with other metabolic outcomes, McCreadie et al. (McCreadie et al., 2005) did not provide numeric results but observed no effect on HDL.

**3.3.7.2. Change in HDL at the end of follow-up.** McCreadie et al. had a 52-week follow-up: they observed no effect on HDL but did not report effect size.

### 3.3.8. Triglycerides

**3.3.8.1. Change in triglycerides at the end of intervention.** Ten studies explored post-intervention effect on triglycerides (Attux et al., 2013; Cordes et al., 2014; Holt et al., 2019; Ikai et al., 2014; Kwon et al., 2006; McKibbin et al., 2006; Scheewe et al., 2013; Speyer et al., 2016; Sugawara et al., 2018; Wu et al., 2007): seven were appropriate for meta-analysis. Overall, they reported a decrease of -25.212 mg/dL (-37.145, -13.279),  $p < 0.001$ ; this corresponded to a small but significant effect size in favour of intervention:  $g = -0.273$ , 95% CI (-0.400, -0.147),  $p < 0.001$ , 95% PI (-0.440, -0.110), with no between-study heterogeneity:  $Q = 3.93$  ( $df = 6$ ,  $p = 0.687$ ),  $\tau^2 = 0.000$ ,  $I^2 = 0.0\%$  (Fig. 5e).

The largest individual effect size corresponded to the single inpatient study with combined intervention on SCZ patients; thus, inpatient subgroup, combined intervention and SCZ subgroup had moderate effect size ( $N = 1$  all), while the other subgroups based on setting (outpatients,  $N = 6$ ), intervention type (exercise with  $N = 2$ , psychotherapy with  $N = 4$ ) and diagnosis (SSD with  $N = 5$ , FEP+SSD with  $N = 1$ ) had small effect size. There were no noticeable differences in terms of subtype of exercise/psychotherapy or mode of intervention (group vs. individual). There were no studies specifically on FEP patients; nevertheless, removal of the single study including FEP+SSD participants yielded comparable results.

Funnel plot inspection and Egger test for small-study effect ( $p = 0.036$ ) were suggestive of publication bias. However, after imputation of missing studies by non-parametric trim and fill method, the adjusted effect size remained significant:  $N = 9$  (7 observed + 2 imputed),  $g = -0.234$  (-0.354, -0.115).

Three studies performing psychotherapy in SSD inpatients (Cordes et al., 2014) or outpatients (Kwon et al., 2006; Speyer et al., 2016) could not be pooled for meta-analysis; they reported no significant effect.

**3.3.8.2. Change in triglycerides at the end of follow-up.** Cordes et al. (psychotherapy in SSD inpatients) was the only study with follow-up data, reporting no significant effect.

### 3.3.9. Systolic blood pressure (SBP)

**3.3.9.1. Change in SBP at the end of intervention.** Eleven studies examined post-intervention change in SBP (Armstrong et al., 2016; Attux et al., 2013; Brar et al., 2005; Cordes et al., 2014; Holt et al., 2019; Kwon et al., 2006; Marzolini et al., 2009; McKibbin et al., 2006; Scheewe et al., 2013; Speyer et al., 2016; Sugawara et al., 2018); ten were appropriate for meta-analysis.

Overall, no significant effect was observed: WMD = -1.296 mmHg (-3.53, 0.938),  $p = 0.256$ ; Hedges'  $g = -0.126$ , 95% CI (-0.33, 0.079),  $p = 0.229$ , 95% PI (-0.730, 0.480) -see Fig. 5f. There was substantial between-study heterogeneity:  $Q = 24.45$ ,  $df = 9$ ,  $p = 0.004$ ,  $\tau^2 = 0.0585$ ,  $I^2 = 63.20\%$ .

All studies were performed on outpatients. All subgroups based on intervention type or subtype, mode or diagnosis yielded no significant effect. However, meta-regression (applied to low RoB studies,  $N = 7$ ) by type and total time of intervention suggested a trend toward greater SBP reduction in exercise-based studies ( $B = -0.416$ , Monte-Carlo permutation test:  $p = 0.089$ ).

Egger test for small-study effects was near-significant ( $p = 0.094$ ), but trim-and-fill method applied no correction to the observed effect size.

One study using psychotherapy in SSD inpatients (Cordes et al., 2014) could not be pooled for quantitative synthesis but reported no change in SBP.

**3.3.9.2. Change in SBP at the end of follow-up.** Cordes et al. reported no effect of intervention after 24 weeks of follow-up (48 weeks since the beginning of the study)(Cordes et al., 2014).

### 3.3.10. Diastolic blood pressure (DBP)

**3.3.10.1. Change in DBP at the end of intervention.** There were eight studies on DBP change at the end of intervention (Armstrong et al., 2016; Attux et al., 2013; Cordes et al., 2014; Holt et al., 2019; Kwon et al., 2006; McKibbin et al., 2006; Scheewe et al., 2013; Sugawara et al., 2018); seven were suitable for meta-analysis. They reported no overall effect: WMD = -0.258 mmHg (-2.104, 1.589),  $p = 0.785$ ; Hedges'  $g = -0.028$ , 95% CI (-0.189, 0.134),  $p = 0.735$ , 95% PI (-0.370, 0.320) -see Fig. 5g. Furthermore, there was no significant between-study heterogeneity:  $Q = 7.95$   $df = 6$   $p = 0.242$ ,  $\tau^2 = 0.0113$ ,  $I^2 = 24.60\%$ .

All studies were conducted in outpatients; subgroup analysis revealed no differences in terms of intervention or patients' diagnosis.

As for SBP, Cordes et al. could not be quantitatively pooled but reported no significant change in DBP.

**3.3.10.2. Change in DBP at the end of follow-up.** Cordes et al. reported no effect after follow-up.

### 3.3.11. Cardiovascular risk

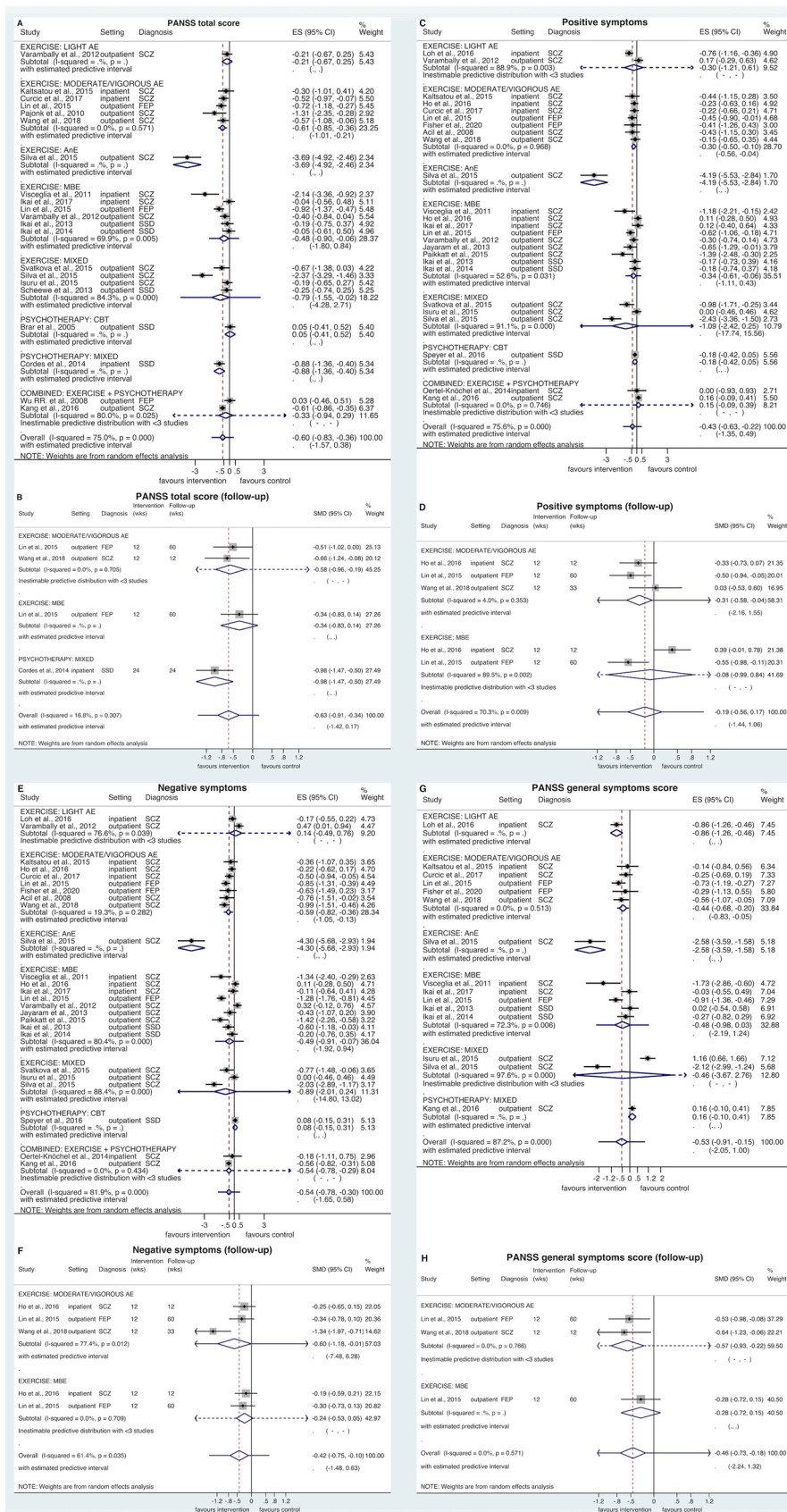
McCreadie et al. -psychotherapy based on diet advice in SCZ outpatients- examined potential effect on cardiovascular risk by the Framingham assessment, at the end of intervention and after a 52-week follow-up. They gave no numeric results, but reported no effect at any time point (McCreadie et al., 2005).

Speyer et al. -psychotherapy in SSD outpatients- also assessed 10-year cardiovascular risk by the Copenhagen risk score. They reported no benefit of intervention (Speyer et al., 2016).

## 3.4. Psychopathology and clinical outcomes

### 3.4.1. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total score

**3.4.1.1. Change in PANSS total score at the end of intervention.** Twenty-two studies (Beebe et al., 2005; Brar et al., 2005; Caponnetto et al.,



2019; Cordes et al., 2014; Curcic et al., 2017; Ikai et al., 2013, 2014, 2017; Isuru et al., 2015; Kaltsatou et al., 2015; Kang et al., 2016; Kwon et al., 2006; Lin et al., 2015; McCreadie et al., 2005; Pajonk et al., 2010; Scheewe et al., 2013; Silva et al., 2015; Svatkova et al., 2015; Varambally et al., 2012; Visceglia and Lewis, 2011; Wang et al., 2018; Wu et al., 2008) considered change in PANSS total score at the end of the intervention. Out of these, eighteen were suitable for meta-analysis. Three studies (Lin et al., 2015; Silva et al., 2015; Varambally et al., 2012) provided two intervention groups, each consisting on a different subtype of exercise intervention; therefore, twenty-one intervention/control group comparisons entered the meta-analysis.

As shown in Fig. 6a, the overall improvement was of moderate size:  $g = -0.596$ , 95% CI (-0.828, -0.364),  $p < 0.001$ ; 95% PI (-1.570, 0.380). Substantial between-study heterogeneity was present:  $Q = 79.94$ ,  $df = 20$ ,  $p < 0.001$ ,  $\tau^2 = 0.2027$ ,  $I^2 = 75.00\%$ . In terms of unstandardized mean difference (one study, (Pajonk et al., 2010), could not be pooled in this manner), the effect entailed a decrease in -7.351 points, 95% CI (-10.980, -3.722),  $p < 0.001$ .

Subgroup analysis by patient setting showed that the effect was of similar, medium size for both in and outpatients.

In subgroup analysis by intervention type, only exercise ( $N = 17$ ) showed significant benefit; for psychotherapy and combined intervention ( $N = 2$  each), the effect was small-sized and non-significant. However, heterogeneity was substantial within all three subgroups. Considering specific subtypes of exercise, light AE ( $N = 1$ ) showed no significant benefit, whereas moderate/vigorous AE ( $N = 5$ ) and MBE ( $N = 6$ ) had medium-sized effect. Mixed exercise (mixture of AE and another modality: either MBE or anaerobic exercise;  $N = 4$ ) and anaerobic exercise (AnE,  $N = 1$ ) had both large effect size. As for subtypes of psychotherapy, CBT ( $N = 1$ ) did not prove beneficial, while mixed psychotherapies (psychoeducation + CBT;  $N = 1$ ) had large effect size.

As for mode of intervention, all studies employed group therapies.

Considering subgroups by diagnosis, the largest benefit was observed in SCZ ( $N = 13$ ,  $g = -0.793$  (-1.137, -0.449),  $I^2 = 79.3\%$ ), followed by FEP ( $N = 3$ ,  $g = -0.545$  (-1.095, 0.005),  $I^2 = 76.1\%$ ,  $p = 0.052$ ) and SSD (where it was non-significant:  $N = 5$ ,  $g = -0.271$  (-0.608, 0.066),  $I^2 = 0.115$ ).

Egger's test indicated significant small-study effect ( $p = 0.038$ ). However, most studies responsible for the funnel plot asymmetry were outside the pseudo 99% confidence intervals and thus unlikely to result from publication bias. Consequently, trim-and-fill method did not apply any correction to the effect size.

Four studies were not suitable for quantitative synthesis: Caponnetto et al. -yoga therapy in SCZ inpatients- (Caponnetto et al., 2019); Beebe et al., 2005, -exercise in SCZ outpatients- (Beebe et al., 2005), McCreadie et al. -psychotherapy in SCZ outpatients- (McCreadie et al., 2005); and Kwon et al. -psychotherapy in SSD outpatients- (Kwon et al., 2006). None of them reported a significant effect of the intervention compared to the control group; however, Caponnetto et al. informed of an improvement in both intervention and control groups (but only significant in the former), and Beebe et al. observed a non-significant improvement in the intervention group.

**3.4.1.2. Change in PANSS total score at the end of follow-up.** Four studies (Cordes et al., 2014; Lin et al., 2015; McCreadie et al., 2005; Wang et al., 2018), considered total PANSS after an average of 49 weeks since the beginning and 30 since the end of intervention. Three studies (comprising four intervention cohorts) were suitable for pooling of effect sizes.

Improvement of moderate size remained in the intervention group after end of follow-up: WMD = -10.069 points (-16.005, -4.133); Hedges'  $g = -0.625$  (-0.906, -0.344),  $p < 0.001$ , 95% P.I. (-1.420, 0.170). See Fig. 6b.

All subgroups based on setting and type of intervention had

significant effect - the single study in both the inpatient and psychotherapy subgroups had the largest effect size. All subgroups based on diagnosis were also significant; the FEP subgroup had smaller effect size.

One study, based on psychotherapy in SCZ outpatients (McCreadie et al., 2005) did not provide numeric effect size, but reported lack of effect after 52 weeks of follow-up.

### 3.4.2. Positive and negative symptoms

**3.4.2.1. Change in positive or negative symptoms at the end of intervention.** Twenty-four studies examined post-intervention change in positive and negative symptoms, separately: twenty employed the PANSS (positive/negative symptoms) scale (Curcic et al., 2017; Fisher et al., 2020; Ho et al., 2016; Ikai et al., 2017, 2014, 2013; Isuru et al., 2015; Kaltsatou et al., 2015; Kang et al., 2016; Lin et al., 2015; Loh et al., 2016; McCreadie et al., 2005; Oertel-Knöchel et al., 2014; Paikkatt et al., 2015; Sailer et al., 2015; Silva et al., 2015; Svatkova et al., 2015; Varambally et al., 2012; Visceglia and Lewis, 2011; Wang et al., 2018) and four the SAPS/SANS (Acil et al., 2008; Bhatia et al., 2017; Jayaram et al., 2013; Speyer et al., 2016). Out of these, twenty-one were suitable for meta-analysis. Four studies (Ho et al., 2016; Lin et al., 2015; Silva et al., 2015; Varambally et al., 2012) had two active exercise based-interventions (each being a different subtype of exercise); thus, there were in total twenty-five intervention groups suitable for meta-analysis. All twenty-five examined for both positive and negative dimensions separately. Another study also had two active interventions (AE and relaxation therapy), but the latter did not fulfil our inclusion criteria (Oertel-Knöchel et al., 2014).

The benefit of intervention was statistically significant for both dimensions. For positive symptoms (Fig. 6c), it was small-sized:  $g = -0.426$  95% CI (-0.633, -0.219),  $p < 0.001$ ; 95% PI (-1.35, 0.49), with substantial between-study heterogeneity:  $Q = 98.31$   $df = 24$   $p < 0.001$ ,  $\tau^2 = 0.1869$ ,  $I^2 = 75.60\%$ . For negative symptoms (Fig. 6e) it was of moderate size:  $g = -0.539$ , (-0.778, -0.300)  $p < 0.001$ , 95% P.I. (-1.65, 0.58), again in presence of substantial heterogeneity:  $Q = 132.33$   $df = 24$   $p < 0.001$ ,  $\tau^2 = 0.2753$ ,  $I^2 = 81.90\%$ .

**3.4.2.1.1. Subgroup analyses.** Subgroup analysis by employed scale (PANSS or SAPS/SANS) produced similar, small effect sizes in all cases, except for PANSS in regards to negative symptoms, where the effect was medium-sized but with considerable heterogeneity. Division by setting indicated that the effect size was small for inpatients and medium for outpatients; this was true for positive (inpatients:  $N = 8$ ,  $g_{\text{inpatient positive}} = -0.271$  (-0.548, 0.005),  $p = 0.054$ ,  $I^2 = 53.7\%$ ; outpatients:  $N = 17$ ,  $g_{\text{outpatient positive}} = -0.521$  (-0.801, -0.241),  $I^2 = 80.6\%$ ) and for negative symptoms (inpatients:  $N = 8$ ,  $g_{\text{inpatient negative}} = -0.228$  (-0.434, -0.022),  $I^2 = 22.0\%$ ; outpatients:  $N = 17$ ,  $g_{\text{outpatient negative}} = -0.228$  (-0.434, -0.022),  $I^2 = 86.7\%$ ).

Most interventions were based on exercise ( $N = 22$ ), and had medium-sized effect, while the single psychotherapy study found none. Only the effect of combined interventions ( $N = 2$ ) differed between psychopathological dimensions, being non-significant for positive and medium-sized for negative symptoms. Positive symptoms:  $g_{\text{exercise}} = -0.507$  (-0.747, -0.268),  $I^2 = 75.0\%$ ;  $g_{\text{psychotherapy}} = -0.184$  (-0.416, 0.048);  $g_{\text{combined}} = 0.152$  (-0.091, 0.395),  $I^2 = 0\%$ . Negative symptoms:  $g_{\text{exercise}} = -0.602$  (-0.882, -0.323),  $I^2 = 81.8$ ;  $g_{\text{psychotherapy}} = 0.083$  (-0.149, 0.315);  $g_{\text{combined}} = -0.537$  (-0.784, -0.290),  $I^2 = 0.0\%$ .

Considering specific subtypes of exercise, the effect was non-significant for light AE ( $N = 2$ ); conversely, moderate/vigorous AE ( $N = 7$ ) had small effect on positive symptoms and medium-sized on negative symptoms. MBE ( $N = 9$ ) had small effect size. The effect size of mixed exercise (combining two modalities,  $N = 3$ ) was large, although only significant for negative symptoms. AnE also had large effect size ( $N = 1$ ). As for subtypes of psychotherapy, the single study was based on CBT, and was also the only study applying an individual (rather than group) approach.



According to patients' diagnosis, the effect on positive symptoms was similar for SCZ ( $N = 19$ ,  $g = -0.499$  (-0.782, -0.216),  $I^2 = 80.9\%$ ) and FEP ( $N = 3$ ,  $g = -0.524$  (-0.818, -0.231),  $I^2 = 0\%$ ), but non-significant for SSD ( $N = 3$ ,  $g = -0.182$  (-0.382, 0.019),  $I^2 = 0\%$ ).

Results were very similar on negative symptoms, although FEP studies observed larger effects. SCZ:  $N = 19$ ,  $g = -0.538$  (-0.826, -0.251),  $I^2 = 81.6\%$ ; FEP:  $N = 3$ ,  $g = -0.996$  (-1.353, -0.639),  $I^2 = 20.8\%$ ; SSD:  $N = 3$ ,  $g = -0.174$  (-0.582, 0.234)  $p = 0.075$ ,  $I^2 = 0\%$ . Considering only non-FEP studies, or studies with explicit mention to over 5 years of disease, results were comparable to the entire sample, although significance was lost for inpatients, MBE and mixed exercise subgroups.

**3.4.2.1.2. Publication bias.** For both positive and negative symptoms, the funnel plot was asymmetrical, with significant Egger test for small-study effects; however, trim-and-fill method did not apply correction to the observed effect size.

Three studies could not be pooled for meta-analysis. One (McCreadie et al., 2005) - psychotherapy on SCZ outpatients- assessed PANSS positive and negative subscales; another (Sailer et al., 2015) -exercise on SCZ inpatients- measured only PANSS negative symptoms; whereas another (Bhatia et al., 2017) -exercise on SCZ outpatients- measured SAPS and SANS scores. All reported lack of comparative benefit in the intervention group.

#### 3.4.2.2. Change in positive or negative symptoms at the end of follow-up.

Four studies investigated follow-up change in positive or negative symptoms for between 12 - 60 weeks since the end of intervention (Bhatia et al., 2017; Ho et al., 2016; Lin et al., 2015; Wang et al., 2018). Out of them, three studies and five intervention groups were suitable for quantitative synthesis, all of them using PANSS.

Overall, no significant effect persisted on positive symptoms ( $g = -0.193$  (-0.557, 0.172)  $p = 0.300$ , 95% P.I. (-1.44, 1.06)) - see Fig. 6d. Negative symptoms exhibited small effect ( $g = -0.425$  (-0.748, -0.102)  $p = 0.036$ , 95% P.I. (-1.48, 0.63)), although the observed  $p$  value was slightly above the FDR-corrected  $\alpha$ -threshold for statistical significance (0.027) - see Fig. 6f. There was substantial between-study heterogeneity for both positive ( $Q = 13.46$   $df = 4$   $p = 0.009$ ,  $\tau^2 = 0.1203$ ,  $I^2 = 70.30\%$ ) and negative symptoms ( $Q = 10.36$   $df = 4$   $p = 0.035$ ,  $\tau^2 = 0.0822$ ,  $I^2 = 61.40\%$ ).

Subgroup analysis observed significant benefit in outpatient studies, moderate/vigorous AE (but not in MBE) and FEP (but not SCZ) patients. This was true for both symptom dimensions; however, regarding negative symptoms, the mean effect size in SCZ patients was larger than for FEP and approached statistical significance.

One study had low RoB: (Lin et al., 2015), which employed two exercise interventions (moderate/vigorous AE and MBE) on FEP outpatients, reporting significant effect for both positive and negative symptoms.

Only for negative symptoms, small-study effect was observed (Egger's test  $p = 0.002$ ) in relation to an apparent outlier; trim-and-fill method did not apply correction to the observed effect size.

One study (Bhatia et al., 2017) did not report numeric effect sizes: they studied two interventions on SCZ outpatients (AE and MBE) and observed no effect on SAPS/SANS after 24 weeks of follow-up.

### 3.4.3. PANSS general symptoms

**3.4.3.1. Change in PANSS general score at the end of intervention.** Thirteen studies explored post-intervention effect on PANSS general symptoms (Curcic et al., 2017; Fisher et al., 2020; Ikai et al., 2017, 2014, 2013; Isuru et al., 2015; Kaltsatou et al., 2015; Kang et al., 2016; Lin et al., 2015; Loh et al., 2016; Silva et al., 2015; Visceglia and Lewis, 2011; Wang et al., 2018), totalling fifteen intervention cohorts.

An overall reduction of WMD = -3.261 points was observed (95% CI (-5.432, -1.089),  $p = 0.003$ ), corresponding to medium-sized effect in standardized terms:  $g = -0.527$  (-0.905, -0.148),  $p = 0.006$ , 95% PI

(-2.05, 1.00). There was considerable between-study heterogeneity:  $Q = 109.62$  ( $df = 14$ ,  $p < 0.001$ ),  $\tau^2 = 0.4589$ ,  $I^2 = 87.20\%$ . See Fig. 6g.

Subgroup analysis indicated similar effect size for in and outpatient setting. All interventions were exercised-based but one, which combined exercise and psychotherapy and observed no effect. Regarding subtype of exercise, light AE, moderate/vigorous AE, AnE and MBE proved effective (MBE had  $p = 0.063$ ), while mixed exercises ( $N = 2$ ) did not. All were group interventions.

In terms of diagnosis, both SCZ and FEP studies observed medium-sized effect, while SSD was non-significant.

Contour-enhanced funnel plot indicated a pattern of asymmetry that appeared related to outliers rather than publication bias (Egger test:  $p = 0.056$ ); indeed, trim-and-fill method applied no correction to the observed effect.

**3.4.3.2. Change in PANSS general symptoms at the end of follow-up.** Two studies (comprising three intervention groups) explored effect on PANSS general symptoms score after 12 and 60 weeks of follow-up (Lin et al., 2015; Wang et al., 2018). The effect persisted in similar amount as immediately after intervention: unstandardized -3.987 points (-6.566, -1.407); standardized  $g = -0.457$  (-0.731, -0.183)  $p < 0.001$ , 95% PI (-2.24, 1.32). No significant between-study heterogeneity was extant:  $Q = 1.12$   $df = 2$   $p = 0.571$ ,  $\tau^2 = 0.000$ ,  $I^2 = 0.0\%$ . See Fig. 6h.

#### 3.4.4. Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

Two studies (Holt et al., 2019; Ryu et al., 2020) explored post-intervention change in BPRS. No significant effect was observed:  $g = -0.237$  (-1.074, 0.601)  $p = 0.580$ . In terms of unstandardized mean difference: WMD = -3.246 (-13.292, 6.799)  $p = 0.526$ . There was considerable between-study heterogeneity:  $Q = 7.77$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.005$ ,  $\tau^2 = 0.3215$ ,  $I^2 = 87.10\%$ . See Fig. 7a.

No follow-up data was available.

#### 3.4.5. Depression

**3.4.5.1. Change in depression score at the end of intervention.** Nine studies examined post-intervention effect on depression, using different scales: Beck Depression Inventory, BDI (Ryu et al., 2020; Sailer et al., 2015); Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS (Scheewe et al., 2013); Calgary Depression Scale, CDS (Lin et al., 2015; Lovell et al., 2014; Silva et al., 2015); 9-item Patient Health Questionnaire, PHQ-9 (Holt et al., 2019); a depression factor obtained from PANSS (Ho et al., 2016) and the depression subscale from Mental Health Inventory, MHI (Marzolini et al., 2009). Eight of these studies were suitable for quantitative synthesis, totalling eleven intervention groups.

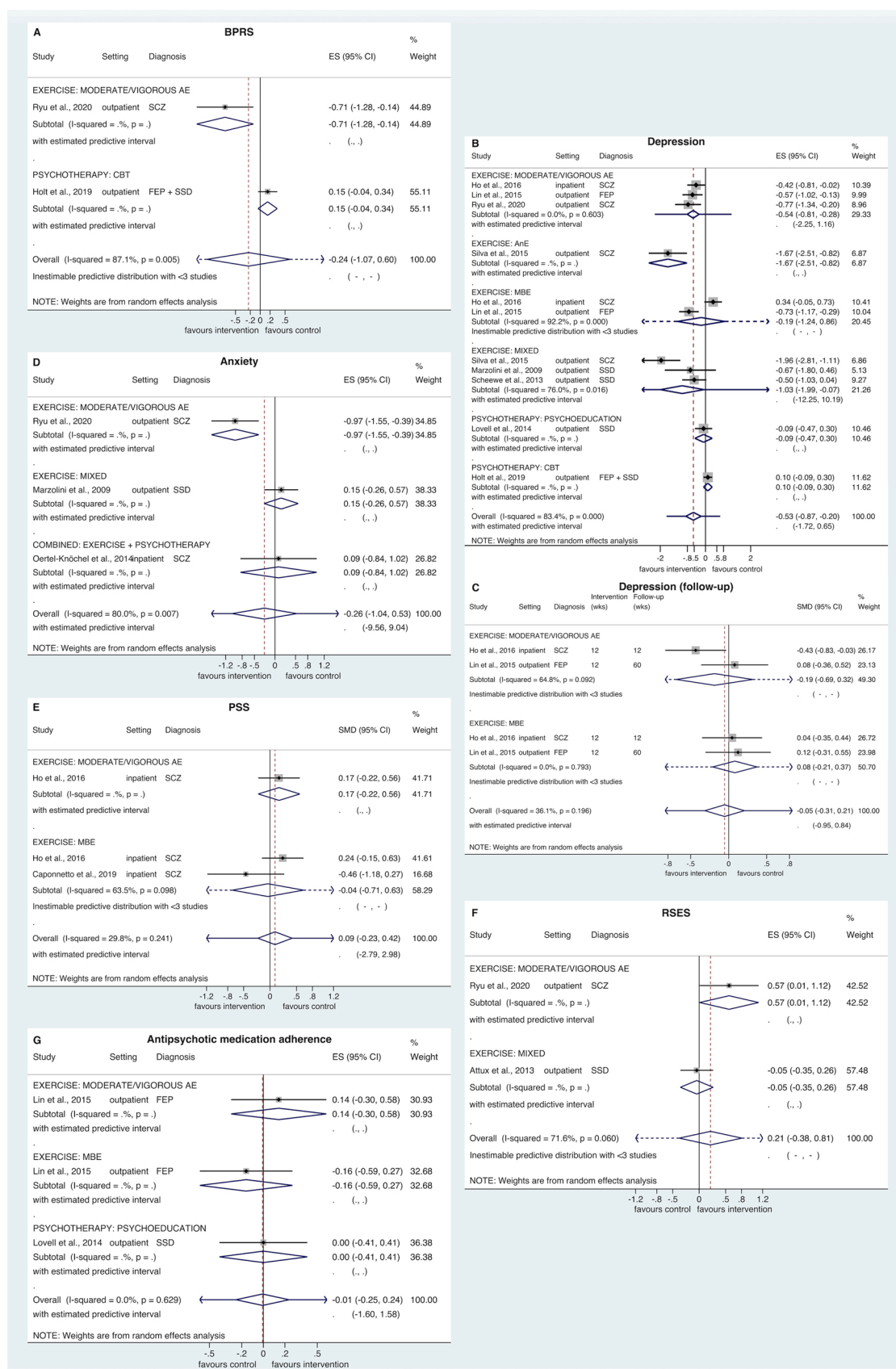
As depicted in Fig. 7b, the effect in favour of intervention was medium-sized:  $g = -0.535$  (-0.873, -0.196)  $p = 0.002$ , with 95% PI (-1.72, 0.65). There was substantial between-study heterogeneity:  $Q = 60.23$   $df = 10$   $p < 0.001$ ,  $\tau^2 = 0.2464$ ,  $I^2 = 83.4\%$ .

Depression measured by BDI, MADRS and CDS was associated to (near) significant effect, while PANSS, MHI and PHQ-9 were not. Significant improvement was found in outpatients (but not inpatients), exercise (but not psychotherapy) and group (but not individual) approaches. Concerning specific intervention subtypes, moderate/vigorous AE, AnE and mixed exercises had significant effect, while MBE did not. As for psychotherapy, neither psychoeducation nor CBT were effective.

Regarding diagnosis, significant improvement was observed for both SCZ and FEP, but not SSD ( $p = 0.097$ ) or FEP+SSD.

Importantly, funnel plot inspection and Egger's test revealed the existence of publication bias; after correction by trim-and-fill imputation method, the overall effect was no longer significant:  $N = 14$  (11 observed + 3 imputed),  $g = -0.276$  (-0.612, 0.061)  $p = 0.108$ .

The study of Sailer and colleagues (Sailer et al., 2015) could not be pooled quantitatively, but informed of an overall improvement in the



(caption on next page)



**Fig. 7.** Forest plots for between-group (intervention vs control) difference in psychopathology change immediately after intervention (except for 7C, which indicates change after follow-up): BPRS (7A), depressive symptoms (post-intervention: 7B; follow-up: 7C), state anxiety (7D), perceived stress scale (7E), Rosenberg Self-Esteem Scale (7F), antipsychotic medication adherence (7G). The effect size is expressed as standardized mean difference (Hedges'  $g$ ): a negative effect size indicates a relative decrease in the intervention group compared to controls, whereas a positive effect size indicates the opposite; the sign of the effect in favour of intervention varies with the outcome and is indicated at the bottom of each plot. Effect sizes from individual studies are accompanied by their 95% confidence intervals (represented as back horizontal lines); the size of the grey boxes in the forest plots is proportional to the weight assigned to each study according to DerSimonian-Laird random-effects weighting. Meta-analysis was performed over all studies and within subgroups defined by subtype of intervention: the overall effect size is represented by a diamond, where its center (and point of maximum width) is located at average effect size, 95% confidence intervals for the average effect size are indicated by the ends of the diamond, and 95% predictive intervals are indicated by horizontal lines extending from each end of the diamond. The dashed vertical line indicates overall effect size. Abbreviations: BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; PSS: Perceived Stress Scale; RSES: Rosenberg Self-Esteem Scale; SMD: standardized mean difference; CI: confidence intervals; FEP: first-episode psychosis; SCZ: schizophrenia; SSD: schizophrenia-spectrum disorder; wks: weeks; AE: aerobic exercise; AnE: anaerobic exercise; MBE: mind-body exercise; CBT: cognitive behavioral therapy.

entire sample, without significant differences between intervention and control groups.

**3.4.5.2. Change in depression score at the end of follow-up.** Two studies (Ho et al., 2016; Lin et al., 2015) examined depressive symptoms after 12 and 60 weeks of follow-up, respectively. In total, four intervention groups were available: the only individual cohort that showed persisting benefit was the moderate/vigorous AE group in Ho et al. after 12 weeks of follow-up. Overall, no effect remained, as shown in Fig. 7c:  $g = -0.054$  ( $-0.314, 0.206$ )  $p = 0.684$ , with 95% PI ( $-0.95, 0.84$ ). There was no significant heterogeneity:  $Q = 4.69$   $df = 3$   $p = 0.196$ ,  $\tau^2 = 0.0254$ ,  $I^2 = 36.1\%$ .

#### 3.4.6. Anxiety

Three studies explored post-intervention change in anxiety. Two of them (Oertel-Knöchel et al., 2014; Ryu et al., 2020) examined post-intervention change in the State-Trait Anxiety Inventory -STAI-. Oertel-Knöchel and colleagues used only the state-anxiety subscale, whereas the group of Ryu reported both -state and trait- subscales separately. A third study (Marzolini et al., 2009) reported the anxiety subscale of the MHI. State anxiety and the MHI subscale were pooled for meta-analysis.

As seen in Fig. 7d, there was no overall effect on state anxiety:  $g = -0.257$  ( $-1.043, 0.530$ )  $p = 0.522$ . There was substantial between-study heterogeneity:  $Q = 9.98$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.007$ ,  $\tau^2 = 0.3750$ ,  $I^2 = 80.0\%$ .

Regarding trait anxiety -TRAI-, Ryu et al. (Ryu et al., 2020) -exercise in SCZ outpatients- observed significant improvement in the intervention group compared to controls.

No study explored follow-up values.

#### 3.4.7. Perceived stress scale (PSS)

**3.4.7.1. Change in PSS at the end of intervention.** There were two studies (Caponnetto et al., 2019; Ho et al., 2016) and three intervention groups examining change on perceived stress scale (PSS), as one of the studies (Ho et al., 2016) used two exercise groups (AE and tai-chi). Both had uncertain/high RoB.

No overall effect was detected (Fig. 7e):  $g = 0.094$  ( $-0.229, 0.416$ ),  $p = 0.569$ , 95% PI ( $-2.79, 2.98$ ) - unstandardized WMD = 0.731 ( $-1.548, 3.01$ )  $p = 0.530$ . There was not significant between-study heterogeneity:  $Q = 2.85$   $df = 2$   $p = 0.241$ ,  $\tau^2 = 0.0246$ ,  $I^2 = 29.80\%$ .

**3.4.7.2. Change in PSS at the end of follow-up.** A single study had follow-up results on PSS, performing two active interventions (AE and tai-chi) on SCZ inpatients, followed them for 12 weeks after end of intervention. No significant effect was observed in relation to any of the two interventions (Ho et al., 2016).

#### 3.4.8. Rosenberg self-esteem scale (RSES)

Two studies (Attux et al., 2013; Ryu et al., 2020) ascertained the RSES, finding no post-intervention effect (Fig. 7f):  $g = 0.215$  ( $-0.377, 0.807$ ),  $p = 0.477$ , with unstandardized WMD = 1.072 ( $-1.569, 3.714$ )  $p = 0.426$ . There was considerable between-study heterogeneity:  $Q = 5.26$

$df = 1$   $p = 0.022$ ,  $\tau^2 = 0.2037$ ,  $I^2 = 81.0\%$ . No follow-up results were extant.

#### 3.4.9. Clinical Global Impressions (CGI)

Two studies, both applying psychotherapy in SSD patients, but differing in setting: inpatients (Cordes et al., 2014) and outpatients (Brar et al., 2005), examined clinical condition by the Clinical Global Impressions (CGI) scale. Only Cordes et al. provided numeric data on CGI-S (state), reporting no effect at the end of intervention or after 24-week follow-up (Cordes et al., 2014). Brar et al. mentioned no effect on CGI-S, but greater proportion of patients classified as '(very) much improved' in the intervention group (Brar et al., 2005).

#### 3.4.10. Antipsychotic drug adherence

Two outpatient studies (Lin et al., 2015; Lovell et al., 2014) ascertained adherence to antipsychotic therapy by the BARS (Brief Adherence Rating Scale) and CRS (Compliance Rating Scale), respectively; totalling three intervention groups. No post-intervention effect was found for any of the three, nor overall:  $g = -0.008$  ( $-0.253, 0.238$ )  $p = 0.951$ , 95% P.I. ( $-1.60, 1.58$ );  $Q = 0.93$ ,  $df = 2$   $p = 0.629$ ,  $\tau^2 = 0.000$ ,  $I^2 = 0.0\%$  - see Fig. 7g. Furthermore, Lin et al. (Lin et al., 2015) confirmed such lack of effect after 60-week follow-up.

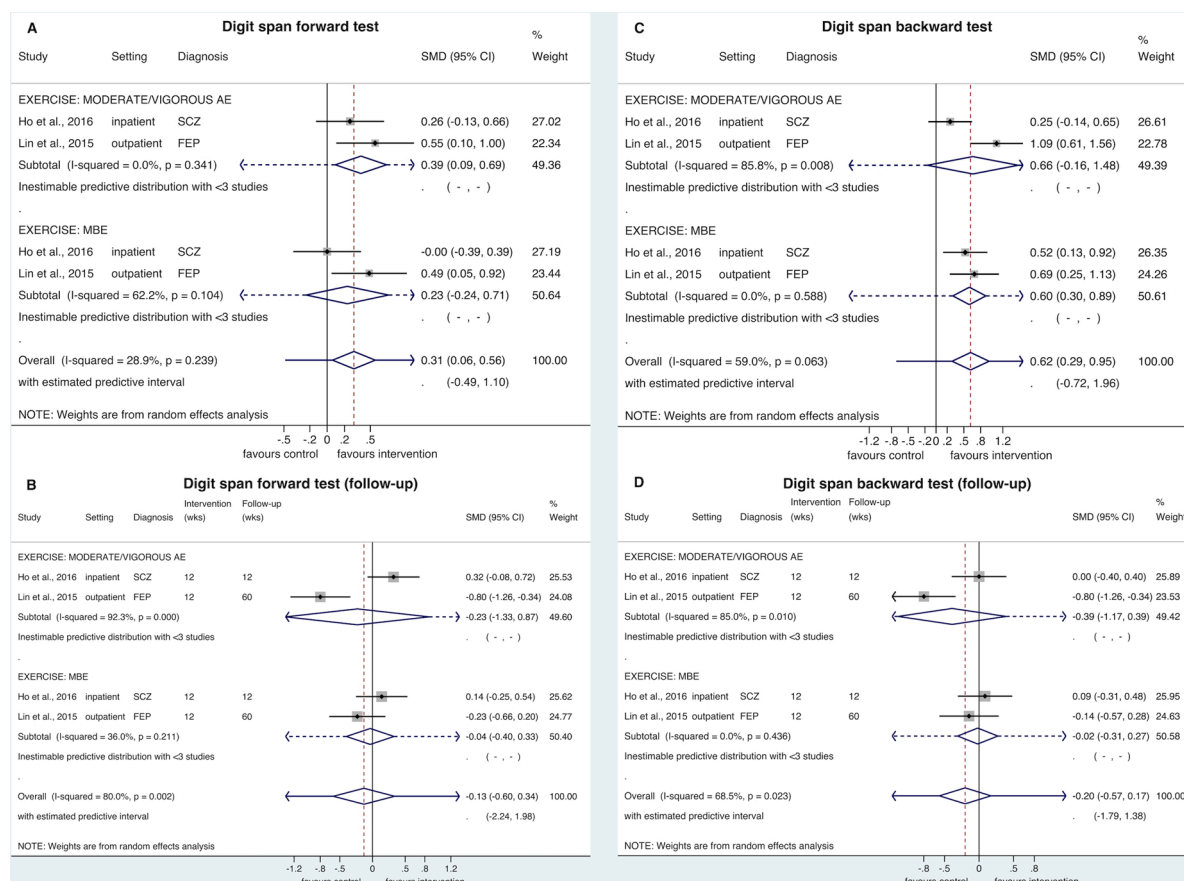
#### 3.4.11. Various psychopathological and clinical outcomes

Several outcomes were investigated each by a single study and thus, could not be pooled in meta-analysis. The results are briefly described in the supplementary material.

#### 3.4.12. Cognitive outcomes

**3.4.12.1. Digit span test.** Two studies (Ho et al., 2016; Lin et al., 2015), comprising four intervention groups, evaluated explored short-term memory and attention by the WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale) forward and backward digit span tests. Significant effect was observed at the end of intervention, of small size for digit span forward ( $g = 0.309$  ( $0.062, 0.556$ )  $p = 0.014$ , 95% P.I. ( $-0.49, 1.10$ );  $Q = 4.22$ ,  $df = 3$   $p = 0.239$ ,  $\tau^2 = 0.0183$   $I^2 = 28.8\%$  - Fig. 8a) and medium size for the backward modality ( $g = 0.621$  ( $0.288, 0.953$ )  $p < 0.001$ , 95% P.I. ( $-0.72, 1.96$ );  $Q = 7.31$ ,  $df = 3$   $p = 0.063$ ,  $\tau^2 = 0.0676$   $I^2 = 59.0\%$  - Fig. 8c). However, the effect did not persist at the end of follow-up neither for forward ( $g = -0.132$  ( $-0.600, 0.337$ )  $p = 0.528$ , 95% P.I. ( $-2.24, 1.98$ ),  $Q = 14.96$ ,  $df = 3$   $p = 0.002$ ,  $\tau^2 = 0.1826$   $I^2 = 80.0\%$  - Fig. 8b) or backward test ( $g = -0.201$  ( $-0.574, 0.172$ )  $p = 0.291$ , 95% P.I. ( $-1.79, 1.38$ ),  $Q = 9.54$ ,  $df = 3$ ,  $p = 0.023$ ,  $\tau^2 = 0.0993$   $I^2 = 68.5\%$  - Fig. 8d).

**3.4.12.2. Other.** Different cognitive outcomes were evaluated each by a single study. The results are briefly described in the supplementary material.



**Fig. 8.** Forest plots for between-group (intervention vs control) difference in digit span test score change: forward score (post-intervention: **8A**; follow-up: **8B**); backward score (post-intervention: **8C**; follow-up: **8D**). The effect size is expressed as standardized mean difference (Hedges'  $g$ ): a positive effect size indicates a relative increase in the intervention group compared to controls (thus favouring intervention for these outcomes), whereas a negative effect size indicates the opposite. Effect sizes from individual studies are accompanied by their 95% confidence intervals (represented as back horizontal lines); the size of the grey boxes in the forest plots is proportional to the weight assigned to each study according to DerSimonian-Laird random-effects weighting. Meta-analysis was performed over all studies and within subgroups defined by subtype of intervention: the overall effect size is represented by a diamond, where its center (and point of maximum width) is located at average effect size, 95% confidence intervals for the average effect size are indicated by the ends of the diamond, and 95% predictive intervals are indicated by horizontal lines extending from each end of the diamond. The dashed vertical line indicates overall effect size. Abbreviations: SMD: standardized mean difference; CI: confidence intervals; FEP: first-episode psychosis; SCZ: schizophrenia; SSD: schizophrenia-spectrum disorder; wks: weeks; AE: aerobic exercise; AnE: anaerobic exercise; MBE: mind-body exercise; CBT: cognitive behavioral therapy.

### 3.5. Functionality and QoL outcomes

#### 3.5.1. Self-reported physical activity

**3.5.1.1. Change in self-reported physical activity at the end of intervention.** Seven studies employed questionnaires for self-reported physical activity: three (Attux et al., 2013; Lovell et al., 2014; Sailer et al., 2015) used the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ); one (McKibbin et al., 2006) the Yale Physical Activity Survey (YPAS); one (Ryu et al., 2020) the Korean version of the physical activity scale for the elderly (K-PASE); another (McCreadie et al., 2005) the Scottish Physical Activity Questionnaire; and yet another (Speyer et al., 2016) the Physical Activity Scale. Four of these were appropriate for meta-analysis.

No overall effect was found (Fig. 9a):  $g = 0.036$  (-0.219, 0.29)  $p = 0.782$ ; 95% PI (-0.83, 0.90). There was no significant between-study heterogeneity:  $Q = 4.60$  ( $df = 3$ ,  $p = 0.204$ ),  $\tau^2 = 0.0235$ ,  $I^2 = 34.8\%$ .

All four studies that entered meta-analysis were performed in outpatients. No effect was found for any subgroup based on characteristics of the intervention or the patients.

Three studies did not report data suitable for effect size pooling, but

observed no effect of intervention: two of them using psychotherapy in outpatients, one with SCZ (McCreadie et al., 2005) and other with SSD (Speyer et al., 2016), and Sailer et al., using exercise in FEP+SSD inpatients (Sailer et al., 2015).

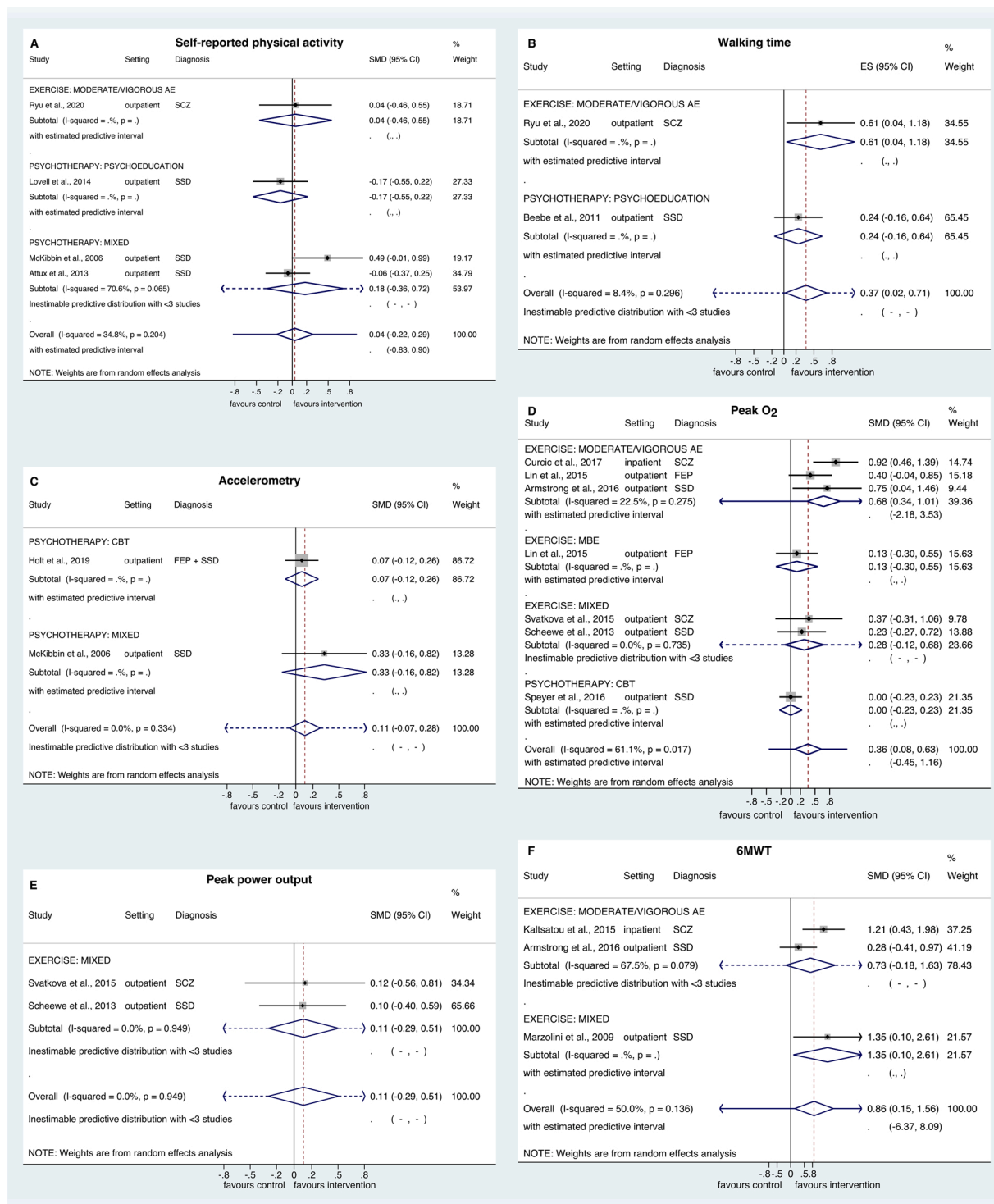
#### 3.5.1.2. Change in self-reported physical activity at the end of follow-up.

McCreadie et al. did not provide numeric data, but noted that lack of effect remained the same after 52-week follow-up (McCreadie et al., 2005).

#### 3.5.2. Walking

**3.5.2.1. Change in walking amount at the end of intervention.** Two studies examined amount of physical activity in terms of walking: one by recording daily steps with a pedometer (Ryu et al., 2020), and another by monitoring walking time by trained personnel (Beebe et al., 2011). In the latter study the authors did not exactly measure change between pre- and post-intervention but difference between first and last month of intervention.

A small increase in favour of intervention was observed:  $g = 0.368$  (0.023, 0.713)  $p = 0.037$  (Fig. 9b). Note, however, that the observed  $p$



**Fig. 9.** Forest plots for between-group (intervention vs control) difference in change in physical activity or performance immediately after intervention: self-reported physical activity (9A), walking time (9A), accelerometry (9C), peak O<sub>2</sub> intake (9D), peak power output (9E) and 6MWT (9F). The effect size is expressed as standardized mean difference (Hedges' g): a positive effect size indicates a relative increase in the intervention group compared to controls (thus favouring intervention for these outcomes), whereas a negative effect size indicates the opposite. Effect sizes from individual studies are accompanied by their 95% confidence intervals (represented as back horizontal lines); the size of the grey boxes in the forest plots is proportional to the weight assigned to each study according to DerSimonian-Laird random-effects weighting. Meta-analysis was performed over all studies and within subgroups defined by subtype of intervention: the overall effect size is represented by a diamond, where its center (and point of maximum width) is located at average effect size, 95% confidence intervals for the average effect size are indicated by the ends of the diamond, and 95% predictive intervals are indicated by horizontal lines extending from each end of the diamond. The dashed vertical line indicates overall effect size. Abbreviations: 6MWT: 6-Minute Walking Test; SMD: standardized mean difference; CI: confidence intervals; FEP: first-episode psychosis; SCZ: schizophrenia; SSD: schizophrenia-spectrum disorder; wks: weeks; AE: aerobic exercise; AnE: anaerobic exercise; MBE: mind-body exercise; CBT: cognitive behavioral therapy.

value was no longer significant after FDR-correction of the  $\alpha$ -threshold (to 0.028). There was no significant between-study heterogeneity:  $Q = 1.09$  ( $df = 1$ ,  $p = 0.296$ ),  $\tau^2 = 0.0058$ ,  $I^2 = 8.50\%$ . The single low-RoB study found significant benefit by itself.

**3.5.2.2. Change in walking amount at the end of follow-up.** Beebe et al., 2013 (Beebe et al., 2013) presented follow-up data for the intervention reported in Beebe et al., 2011 (Beebe et al., 2011). Eighty-eight weeks after the end of intervention, participants wore pedometers for a week, demonstrating a larger number of daily steps in the exercise group compared to controls. However, the absence of equivalent pre-intervention measurements prevented conversion into suitable effect sizes.

### 3.5.3. Accelerometry

Two studies employed accelerometry to measure amount of physical activity: daily time of moderate or vigorous physical activity (MVPA) (Holt et al., 2019); minutes of activity (McKibbin et al., 2006)

No significant post-intervention effect was observed (Fig. 9c):  $g = 0.105$  ( $-0.075$ ,  $0.285$ )  $p = 0.252$  (unstandardized WMD = 1.979 min ( $-1.493$ ,  $5.451$ )  $p = 0.264$ ), with no between-study heterogeneity:  $Q = 0.93$  ( $df = 1$ ,  $p = 0.334$ ),  $\tau^2 = 0.0000$ ,  $I^2 = 0.0\%$ .

No follow-up data was available.

### 3.5.4. Peak O<sub>2</sub>

Six studies (Armstrong et al., 2016; Curcic et al., 2017; Lin et al., 2015; Scheewe et al., 2013; Speyer et al., 2016; Svatkova et al., 2015) explored post-intervention effect on physical performance by measuring peak V<sub>O<sub>2</sub></sub> change. In total, seven intervention groups were available.

Overall, there was a small effect in favour of intervention:  $g = 0.356$  ( $0.080$ ,  $0.632$ )  $p = 0.011$ , 95% PI = ( $-0.45$ ,  $1.16$ ) - with unstandardized WMD = 1.660 mL/(kg·min) ( $0.488$ ,  $2.832$ )  $p = 0.006$ . Between-study heterogeneity was moderate:  $Q = 15.44$  ( $df = 6$   $p = 0.017$ ),  $\tau^2 = 0.0787$ ,  $I^2 = 61.10\%$  (Fig. 9d).

The largest effect size corresponded to the single inpatient study. Conversely, the only psychotherapy-based study (CBT) produced no effect at all. Moderate/vigorous AE ( $N = 3$ ) conveyed larger effect than MBE ( $N = 1$ ) or mixed exercises ( $N = 2$ ). Regarding diagnosis, SCZ studies ( $N = 2$ ) observed medium-sized benefit, while FEP ( $N = 2$ ) and SSD ( $N = 3$ ) had small, non-significant effect.

The funnel plot and Egger test suggested a trend toward small-study effect ( $p = 0.081$ ), but trim-and-fill method did not correct the observed effect size.

There was no follow-up data.

### 3.5.5. Heart rate (HR)

Three studies (Cordes et al., 2014; Hsu et al., 2016; Speyer et al., 2016) explored post-intervention HR; two of them (Cordes et al., 2014; Hsu et al., 2016) also had follow-up data. Only Hsu provided data in a manner suitable for calculation of between-group Hedges'  $g$  (Hsu et al., 2016). None observed significant effect.

### 3.5.6. Peak power output (W<sub>peak</sub>)

Two studies (Scheewe et al., 2013; Svatkova et al., 2015) examined effect on peak power output (W<sub>peak</sub>) as a measure of cardiovascular fitness. There was no overall effect (Fig. 9e):  $g = 0.106$  ( $-0.294$ ,  $0.507$ )  $p = 0.604$  - in unstandardized terms: WMD = 25.008 Watt ( $-67.928$ ,  $117.945$ ). Between-study heterogeneity was non-significant:  $Q = 0.00$ ,  $df = 1$   $p = 0.949$ ,  $\tau^2 = 0.0000$ ,  $I^2 = 0.0\%$ . There was no follow-up information.

### 3.5.7. Six-minute walking test (6MWT)

Four studies explored physical capacity by 6MWT performance (Armstrong et al., 2016; Beebe et al., 2005; Kaltsatou et al., 2015; Marzolini et al., 2009); three of them were suitable for meta-analysis. All

considered the effect immediately after intervention but had no follow-up results.

A large effect size in favour of intervention was encountered:  $g = 0.857$  ( $0.150$ ,  $1.564$ )  $p = 0.018$ , 95% PI ( $-6.37$ ,  $8.09$ ); unstandardized WMD = 67.414 m ( $36.212$ ,  $98.615$ )  $p < 0.001$ . There was no significant between-study heterogeneity:  $Q = 4.00$  ( $df = 2$ ,  $p = 0.136$ ),  $\tau^2 = 0.1935$ ,  $I^2 = 50.00\%$  (Fig. 9f).

Results from Beebe et al., 2005 (Beebe et al., 2005) -exercise in SCZ outpatients- could not be quantitatively pooled, but they reported no significant effect at any time point.-

### 3.5.8. Various tests for physical performance

Different physical performance outcomes were evaluated each by a single study. See supplementary material.

### 3.5.9. Global functioning

**3.5.9.1. Change in global functioning at the end of intervention.** Twelve studies explored global functioning measured by different scales: the Global Assessment of Functioning (GAF) (Bhatia et al., 2017; Ikai et al., 2017; Kaltsatou et al., 2015; Ryu et al., 2020; Speyer et al., 2016); the Personal and Social Performance scale (PSP) (Loh et al., 2016); the Social and Occupational Scale (SOFS) (Jayaram et al., 2013; Varambally et al., 2012); the Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia (FACT-Sz) (Ikai et al., 2014, 2013); the World Health Organisation Disability Assessment (WHODAS) (Fisher et al., 2020) and the Mini-ICF-APP Social Functioning scale (Caponnetto et al., 2019). Ten of these studies, totalling eleven intervention groups, could be pooled by meta-analysis. Because higher scores meant better or worse functioning in different scales, the sign of the effect size was adjusted if pertinent so that a positive  $g$  indicated improvement in the intervention group.

The overall benefit was small but significant (Fig. 10a):  $g = 0.347$  ( $0.158$ ,  $0.536$ )  $p < 0.001$ , 95% PI ( $-0.13$ ,  $0.83$ ). There was not significant heterogeneity:  $Q = 16.08$  ( $df = 10$   $p = 0.097$ ),  $\tau^2 = 0.0355$ ,  $I^2 = 37.80\%$ .

All assessment scales produced similar effect sizes. The effect was medium-sized for inpatients and small for outpatients, but the first subgroup had considerable heterogeneity. The single psychotherapy study (CBT) was not effective; this was also the only study with individual approach. As for specific subtypes of exercise, the effect was small for both light AE and MBE, and large for moderate/vigorous AE. Regarding diagnosis, the smallest (and non-significant) effect size was in SSD patients, while SCZ and FEP showed similar benefit.

Funnel plot asymmetry and Egger test ( $p = 0.011$ ) pointed to possible existence of publication bias; trim-and-fill imputation method adjusted the effect size accordingly, which nonetheless remained significant:  $n = 15$  (11 observed + 4 imputed),  $g_{\text{observed} + \text{imputed}} = 0.213$  ( $0.004$ ,  $0.422$ ).

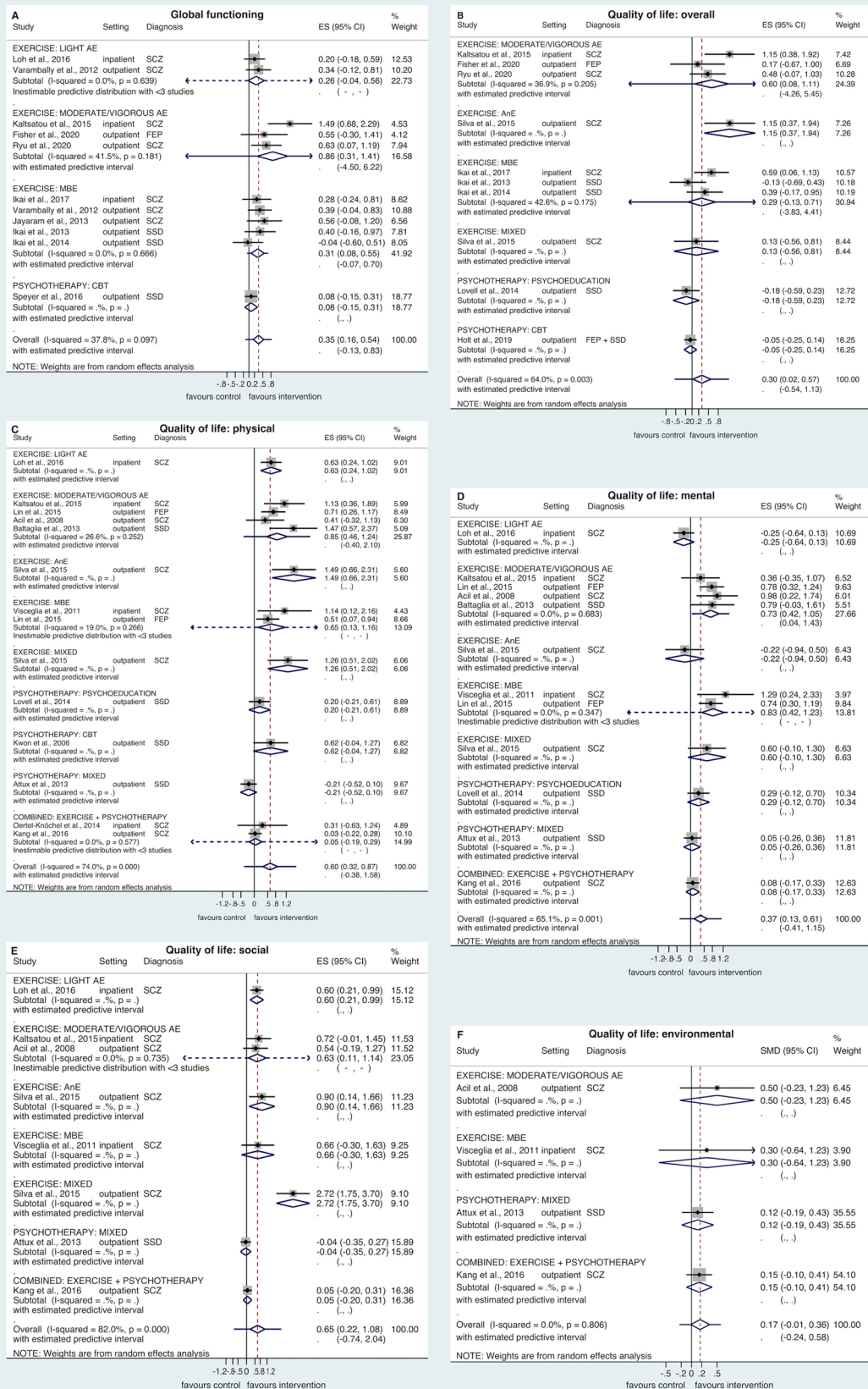
Effect sizes could not be computed for two studies: Bhatia et al. (Bhatia et al., 2017)-yoga and AE in SCZ outpatients- and Caponnetto et al. (Caponnetto et al., 2019)- yoga in SCZ inpatients-. Bhatia et al. informed of no effect in neither of the two cohorts (yoga and exercise), whereas Caponnetto et al. observed significantly improved functioning at the endpoint in the yoga group.

**3.5.9.2. Change in global functioning at the end of follow-up.** Only Bhatia et al. examined global functioning after follow-up (24 weeks); they did not report effect sizes, but no effect was found in any of the two interventions (Bhatia et al., 2017).

### 3.5.10. QoL: overall score

Eleven studies reported post-intervention effect on overall QoL (QoL), measured by different scales: the QoL Enjoyment and Satisfaction scale (Q-LES) (Kaltsatou et al., 2015), the World Health Organization QoL scale (WHOQOL) (Fisher et al., 2020; Ryu et al., 2020), the





(caption on next page)

**Fig. 10.** Forest plots for between-group (intervention vs control) difference in change in global functioning and quality of life immediately after intervention: global functioning (10A); quality of life: overall (10B), physical (10C), mental (10D), social (10E) and environmental (10F). The effect size is expressed as standardized mean difference (Hedges'  $g$ ): a positive effect size indicates a relative increase in the intervention group compared to controls (thus favouring intervention for these outcomes), whereas a negative effect size indicates the opposite. Effect sizes from individual studies are accompanied by their 95% confidence intervals (represented as back horizontal lines); the size of the grey boxes in the forest plots is proportional to the weight assigned to each study according to DerSimonian-Laird random-effects weighting. Meta-analysis was performed over all studies and within subgroups defined by subtype of intervention: the overall effect size is represented by a diamond, where its center (and point of maximum width) is located at average effect size, 95% confidence intervals for the average effect size are indicated by the ends of the diamond, and 95% predictive intervals are indicated by horizontal lines extending from each end of the diamond. The dashed vertical line indicates overall effect size. Abbreviations: SMD: standardized mean difference; CI: confidence intervals; FEP: first-episode psychosis; SCZ: schizophrenia; SSD: schizophrenia-spectrum disorder; wks: weeks; AE: aerobic exercise; AnE: anaerobic exercise; MBE: mind-body exercise; CBT: cognitive behavioral therapy.

EuroQoL-5D (EQ-5D) (Caponnetto et al., 2019; Holt et al., 2019; Ikai et al., 2017, 2014, 2013; Lovell et al., 2014; Speyer et al., 2016), the 36-item Short Form Health Survey (SF36) (Silva et al., 2015) and the Manchester Short Assessment of QoL (MANSA) (Speyer et al., 2016). Out of these, nine studies (ten intervention groups) were suitable for meta-analysis. The sign of the effect size was made uniform across scales.

The effect size was small (Fig. 10b):  $g = 0.298$  (0.023, 0.573)  $p = 0.033$ , 95% PI (-0.540, 1.130). The observed  $p$  value was slightly above the FDR-corrected  $\alpha$ -threshold for statistical significance (0.026). There was substantial between-study heterogeneity:  $Q = 25.00$  ( $df = 9$ ,  $p = 0.003$ ),  $\tau^2 = 0.1112$ ,  $I^2 = 64.0\%$ .

Subgroup analysis showed that all employed scales were associated to positive effect sizes (though mostly non-significant) except EQ5D, which was virtually non-existent. According to setting, the inpatient subgroup ( $N = 2$ ) had large effect size, while it was non-significant in outpatients ( $N = 8$ ). In terms of type of intervention, psychotherapy ( $N = 2$ ) was ineffective; this applied to both psychoeducation and CBT (with a single study each). Regarding subtypes of exercise, the largest effect sizes corresponded to moderate/vigorous AE ( $N = 3$ ) and AnE ( $N = 1$ ); the benefit was small and non-significant for MBE ( $N = 3$ ) and virtually non-existent for mixed exercises. Regarding mode of intervention, the single study with individual approach was not effective. In terms of diagnosis, only the SCZ subgroup had significant effect size.

Funnel plot and Egger test ( $p = 0.029$ ) suggested some small-study effect, but trim-and-fill method did not modify the observed effect size.

Two studies: Speyer et al. (Speyer et al., 2016) - psychotherapy in SSD outpatients - and Caponnetto et al. (Caponnetto et al., 2019) - MBE in SCZ inpatients - did not provide group-specific QoL scores at baseline and thus effect sizes could not be computed. Speyer et al. reported no significant post-intervention differences in MANSA or EQ5D, whereas Caponnetto et al. informed of significantly higher post-intervention EQ5D in the yoga group.

No study reported follow-up results.

### 3.5.11. QoL: physical component

Twelve studies measured physical QoL: five employed the WHOQOL scale (Acil et al., 2008; Attux et al., 2013; Kang et al., 2016; Kwon et al., 2006; Visceglia and Lewis, 2011); four, the 36-item Short Form Health Survey (SF36) (Lin et al., 2015; Loh et al., 2016; Lovell et al., 2014; Silva et al., 2015); two, the 12-item Short Form (SF12) (Battaglia et al., 2013; Oertel-Knöchel et al., 2014); and another, the QLES (Kaltsatou et al., 2015). In total, fourteen intervention groups were available. All of these considered effect at the end of intervention, with no follow-up data.

A medium-sized effect was observed in favour of intervention (Fig. 10c):  $g = 0.596$  (0.319, 0.874)  $p < 0.001$ , 95% PI (-0.38, 1.58); there was substantial between-study heterogeneity:  $Q = 50.05$  ( $df = 13$ ,  $p < 0.001$ ),  $\tau^2 = 0.1822$ ,  $I^2 = 74.00\%$ .

Considering the employed scale for QoL assessment, all subgroups had positive effect size, though it was smaller for WHOQOL. Effect was medium-sized for both in and outpatient settings. However, while exercise interventions ( $N = 9$ ) had large-sized benefit, it was non-significant for psychotherapy ( $N = 3$ ) and combined intervention ( $N = 2$ ). Considering exercise subtypes, the effect was medium-sized for light AE and MBE; and large for moderate/vigorous AE, AnE and mixed

exercises. Regarding subtypes of psychotherapy, the single CBT study had near-significant effect, unlike psychoeducation and mixed psychotherapies. Both group and individual approaches had positive effect (smaller and near-significant for individual).

According to patients' diagnosis, both SCZ and FEP had medium-sized effect, while for SSD it was smaller and non-significant.

Funnel plot and Egger test ( $p = 0.001$ ) indicated possible publication bias, although the corrected effect size by trim-and-fill imputation remained significant:  $N = 18$  (14 observed + 4 imputed),  $g_{\text{observed} + \text{imputed}} = 0.392$  (0.121, 0.662).

### 3.5.12. QoL: mental component

Ten studies, comprising twelve intervention groups, explored mental QoL at the end of intervention: four employed the WHOQOL scale (Acil et al., 2008; Attux et al., 2013; Kang et al., 2016; Visceglia and Lewis, 2011); four, the SF36 (Lin et al., 2015; Loh et al., 2016; Lovell et al., 2014; Silva et al., 2015) one, the SF12 (Battaglia et al., 2013), and another, the QLES (Kaltsatou et al., 2015).

The effect size in favour of the intervention was small (Fig. 10d):  $g = 0.370$  (0.126, 0.614)  $p = 0.003$ , 95% PI (-0.41, 1.15). There was substantial between-study heterogeneity:  $Q = 31.49$  ( $df = 11$ ,  $p = 0.001$ ),  $\tau^2 = 0.1062$ ,  $I^2 = 65.1\%$ .

Subgroups based on employed QoL scale produced similar effects (albeit for the single SF-12 study, which was larger). Likewise, in and outpatient settings had similar effect sizes, although the inpatient subgroup ( $N = 3$ ) was non-significant. Exercise interventions ( $N = 9$ ) were associated to medium-sized benefit, while for psychotherapy ( $N = 2$ ) and combined intervention ( $N = 1$ ) it was very small and non-significant. Regarding specific subtypes of exercise, light AE ( $N = 1$ ) and AnE ( $N = 1$ ) were not effective; moderate/vigorous AE ( $N = 4$ ) and mixed exercises ( $N = 1$ ) had medium-sized effect, and MBE ( $N = 2$ ) had large-size benefit. There was no substantial difference between group and individual interventions.

Concerning diagnosis, the largest effect size was encountered in the FEP subgroup ( $N = 2$ ); both SCZ ( $N = 7$ ) and SSD ( $N = 3$ ) had small, non-significant effect. Sensitivity analysis on non-FEP studies ( $N = 10$ ) yielded slightly smaller effect sizes, but otherwise comparable to the entire sample -although the exercise subgroup barely lost significance ( $p = 0.064$ ). When only studies with explicit reports of over 5 years since diagnosis were considered ( $N = 5$ ), mean effect sizes remained comparable, but statistical significance was lost in most cases.

In meta-regression by setting, type and time of intervention, exercise was non-significantly associated to larger effect ( $B = .8525$ , permutation-generated  $p = 0.074$ ).

Funnel plot inspection and Egger test ( $p = 0.046$ ), provided some evidence of publication bias; nevertheless, after correction by trim-and-fill method, the effect size remained significant:  $N = 15$  (12 observed, 3 imputed),  $g_{\text{observed} + \text{imputed}} = 0.290$  (0.048, 0.531).

As with other QoL components, no follow-up was available.

### 3.5.13. QoL: social component

Seven studies (eight intervention groups) considered post-intervention effect on social QoL: four employed the WHOQOL scale (Acil et al., 2008; Attux et al., 2013; Kang et al., 2016; Visceglia and Lewis, 2011); two, the SF36 (Loh et al., 2016; Silva et al., 2015); and

another, the QLES (Kaltsatou et al., 2015). There was no follow-up information.

Moderate effect size was observed in favour of intervention (Fig. 10e):  $g = 0.648$  (0.219, 1.076)  $p = 0.003$ , 95% PI (-0.74, 2.04). There was substantial between-study heterogeneity:  $Q = 38.83$  (df = 7,  $p < 0.001$ ),  $\tau^2 = 0.2753$ ,  $I^2 = 82.0\%$ .

According to scale, WHOQOL subgroup had the smallest (non-significant) effect size. In and outpatient settings conveyed similar benefit. Regarding intervention type, exercise ( $N = 6$ ) was associated to large effect size, while it was virtually non-existent for psychotherapy and combined intervention ( $N = 1$  each). Light ( $N = 1$ ) and moderate/vigorous AE ( $N = 2$ ), as well as MBE ( $N = 1$ ), had all medium-sized effect (though non-significant for MBE); for AnE and mixed exercises ( $N = 1$  each), the effect was large. All studies were group-based. Concerning diagnosis, all studies enrolled SCZ patients except a single SSD study that showed no effect; there were no FEP populations.

Funnel plot inspection and Egger test ( $p = 0.018$ ) were suggestive of small-study effect; however, trim-and-fill method did not apply correction to the observed effect size.

### 3.5.14. QoL: environmental component

Four studies considered environmental QoL (Acil et al., 2008; Attux et al., 2013; Kang et al., 2016; Visceglia and Lewis, 2011) all of them employed the WHOQOL scale and only considered change at the end of intervention.

The overall effect size in favour of intervention was not statistically significant (Fig. 10f):  $g = 0.171$  (-0.014, 0.355)  $p = 0.071$ ; 95% PI (-0.24, 0.58); FDR-corrected  $\alpha$ -threshold for statistical significance was 0.030. There was no between-study heterogeneity:  $Q = 0.98$  (df = 3,  $p = 0.806$ ),  $\tau^2 = 0.0000$ ,  $I^2 = 0.0\%$ .

### 3.5.15. Various measurements on psychosocial functioning

Several outcomes of psychosocial functioning were examined each one in a single study and are described in the supplementary material.

## 4. Discussion

### 4.1. Summary of general findings

This systematic review and meta-analysis examined the effectivity on multiple outcomes of non-pharmacological interventions such as physical activity or psychotherapy focused on lifestyle changes based on diet and exercise, performed on patients with non-affective psychosis. To the best of our knowledge, this is the first systematic review focused on the whole spectrum of non-affective psychosis (including FEP), based on both, in and outpatient settings, exploring a wide range of outcomes including anthropometric measures and metabolic parameters, clinical and psychopathological symptoms, cognitive domains, cardiovascular fitness, QoL and overall functioning.

Briefly, an overall benefit at the end of intervention was observed for anthropometric measures (BMI, weight and WC), psychotic symptoms severity, many cognitive domains and tests of physical performance, global functioning and QoL; conversely, there was no effect in relation to other metabolic parameters (except triglycerides), non-psychotic psychopathology (e.g., anxiety and depression, although for depression a medium-sized effect was observed, which became non-significant after correction for publication bias) and amount of physical activity (although an effect was observed for walking steps, which became non-significant after FDR correction). In general, benefit was greater for interventions involving exercise alone or in combination with psychotherapy, -especially moderate/vigorous aerobic exercise (AE)-, although this was not observed for all the outcomes. There might also be greater effectivity associated to group compared to individual interventions, although there were very few of the latter. The number of studies providing follow-up results was smaller, and available only for some outcomes. The benefit persisted after follow-up in anthropometric

measures (although for WC, significance was lost after FDR correction) and several psychopathological domains such as PANSS total, general and negative symptoms (the latter became barely non-significant after FDR correction). Conversely, follow-up effect disappeared for triglycerides, positive psychotic symptoms, depression, digit span test and most cognitive outcomes, and global functioning. Follow-up effect in anthropometric measures seemed to be greater in relation to psychotherapy (unlike for results immediately after intervention), although the small number precluded strong conclusions.

Overall effect sizes, when significant, were usually medium-sized (0.5 – 0.8). The largest effects were found for post-intervention BMI and six-minute walking test (6MWT). Follow-up effects were small to medium sized, when significant. There was substantial between-study heterogeneity for most outcomes.

### 4.2. Post-intervention effects

#### 4.2.1. Effects by type of intervention

Interventions involving exercise alone or in combination with psychotherapy appeared to have greater effectivity than psychotherapy alone in several outcomes immediately after the end of intervention – though large heterogeneity between studies must be considered. In the case of anthropometric parameters and blood triglycerides, the greatest effect was observed for combined interventions. Regarding specific subtypes of interventions, moderate/vigorous AE also appeared associated to larger effect sizes in those outcomes. These results should be taken into account as it has been shown that triglyceride levels and WC are significantly associated with 10-year risk of coronary heart disease (Correll et al., 2006), being WC the strongest predictor for type-2 diabetes and cardiovascular diseases (Alberti et al., 2007). It is worth noting that other studies applying combined therapy that did not meet criteria for inclusion in our systematic review (non-RCT design or inclusion of other mental illness diagnosis or caring staff) also found significant reductions of anthropometric and metabolic parameters (Forsberg et al., 2008; Melamed et al., 2008; Poulin et al., 2007; Vreeland et al., 2003). Moreover, a systematic review of non-pharmacological interventions on weight gain among FEP patients found combined interventions seemed to be more effective than lifestyle counselling (Nyboe et al., 2019).

A potential association has been established between use of antipsychotics with high risk of metabolic syndrome -olanzapine and clozapine- (Leucht et al., 2020) and metabolic and anthropometric outcomes. It could be expected that those studies with greater prevalence of these drugs would report smaller effect of metabolic outcomes. However, we decided not to include this potential predictor in meta-regression as percent of patients taking clozapine/olanzapine was not reported in many studies (see supplementary Table 1) and study level averages or proportions may produce spurious findings in relation to ecological fallacy. Further studies are needed to precisely explore the difference in response to cardiometabolic interventions in relation to antipsychotic treatment.

Moreover, effectivity was also found for exercise-based interventions on physical and cardiorespiratory performance, which has been associated with risk reduction for cardiovascular diseases and associated mortality. Several measurements of physical performance showed post-intervention improvement, which was of large size for 6MWT; however, most studies did not find a consistent increase in spontaneous physical activity (measured by self-reported questionnaires and amount of walking and accelerometry) which casts doubts over the long-term maintenance. These findings are consistent with other exercise studies, such as a 14-week pilot program in SCZ patients without control group (Abdel-Baki et al., 2013). Evidence shows that the improvement in cardiorespiratory fitness is correlated with brain volumetric changes in several cortical areas: an increased volume of hippocampus, decreased ventricular and increased cerebral grey matter volume, thickening in the frontal, temporal and cingulate cortex of the left hemisphere (Scheewe et al., 2013).



These volumetric changes may partly explain the improvement in cognitive performance associated to exercise-based interventions. In this meta-review, we identified many studies reporting post-intervention improvements in several cognitive outcomes, although only Digit Span Test (a measure for short term memory) was suitable for meta-analysis, also finding post-intervention effect in both, forward and backward modalities. In line with this, studies have proposed exercise-driven increase in brain-derived neurotrophic factor as a possible mechanism for reduction of cognitive deficits in chronic SCZ (Kim et al., 2014; Kimhy et al., 2015, 2014). Another possible mechanism might involve improvement in cardiovascular function: exercise-driven increase in peak O<sub>2</sub> has been found to correlate with cognitive improvement (Angevaeren et al., 2008). Another meta-analysis focusing on cognition demonstrated improved global cognition, working memory, social cognition and attention after aerobic exercise in SCZ patients (Firth et al., 2018). Deficits in verbal Short Term Memory and processing speed are the most sensitive domains to exercise; importantly benefit has been observed in both FEP (Andersen et al., 2013) and long-term SCZ patients (Leutwyler et al., 2014), and is predictive of overall functioning (Fett et al., 2011). In a recent meta-review, Ashdown-Franks and colleagues have suggested that exercise may be beneficial as an adjunctive therapy for mental disorders indicating improvement in global cognition as well as positive and negative symptoms of schizophrenia (Ashdown-Franks et al., 2020).

In our own assessment of the effect on psychopathology, we identified medium-sized post-intervention effect over PANSS total score, negative symptoms and general symptoms, and small effect for positive symptoms. Importantly, exercise interventions were associated to larger effect size than other lifestyle interventions; this applied to most subtypes of exercise, including AE, AnE, MBE, etc, without consistent differences between subtypes. Conversely, no effect was found for exercise interventions on non-psychotic symptomatology, except for depression, where all subtypes of exercise but MBE had significant effect. In relation to this, three previous meta-analyses found significant benefit of small to medium effect size for AE and MBE on negative symptoms (Sabe et al., 2020, 2019; Vogel et al., 2019), but in presence of substantial heterogeneity, which also applies to our data set. Another meta-analysis found that MBE was more beneficial than other forms of physical exercise with regard to improvement of total PANSS score, but only two RCT were included and authors considered evidence as ‘low quality’ (Li et al., 2018).

Improvements in cognition, psychopathology and physical performance may drive the encountered benefits of lifestyle interventions on global functioning and QoL. As stated above, cognition in schizophrenia patients is correlated with global functioning (Fett et al., 2011). Furthermore, previous evidence collected that severity of psychopathology has a strong negative impact on QoL among older adults with SSD and is mainly mediated through two broad dimensions of psychopathology, i.e., negative and cognitive symptoms are significantly associated with poorer functional outcome (Lepage et al., 2014). Several studies have associated negative symptoms with psychosocial functioning (Kurtz, 2006; Lysaker et al., 2009; Ochoa et al., 2005; Ventura et al., 2013) and psychosocial functioning with health-related quality of life (HRQoL) (Browne et al., 1996). The present meta-analysis did found beneficial effect of exercise (but not psychotherapy) on global functioning and QoL outcomes, in accordance with a meta-analysis pointing exercise as a robust add-on treatment for improving QoL and overall functioning (Dauwan et al., 2016), and with another study comparing effects of training combined with cognitive remediation in multi-episode SCZ patients versus healthy controls demonstrating positive effect on everyday functioning in patients (Malchow et al., 2015). In our results, most subtypes of exercises were significantly associated to the majority of outcomes; moderate/vigorous AE had large effect on global functioning, overall and physical QoL, but medium size for mental and social QoL; likewise, AnE had large effect on overall QoL, physical and social QoL, but was non-significant for mental QoL. MBE had small to

moderate effect size on most QoL outcomes, except for mental QoL, where it achieved large effect size. However, note that the number of studies per exercise subtype was small (1 - 4) and there was important heterogeneity.

Contrary to exercise, the effect of psychotherapy immediately at the end of intervention was more discrete in general and often non-existent. A benefit was found for anthropometric measurements (BMI and body weight); indeed, for body weight, the effect of psychotherapy was larger than for exercise alone, and combined interventions showed the higher effect size for BMI, weight and WC. Concerning subtypes of psychotherapy, psychoeducation, CBT and mixture of both had all significant effect on BMI, while for weight, psychoeducation and CBT were significant, and for WC, with fewer studies, only psychoeducation was significant. Conversely, no effect of any studied psychotherapies was found on most psychopathology and clinical outcomes, as well as physical performance, global functioning and QoL; however, for most of these outcomes, psychotherapy studies were the minority.

#### 4.2.2. Effects by diagnosis

One of the *a priori* aims of this review was to investigate whether benefits could be found at chronic stages of psychosis and not only in participants with FEP and early psychosis. In the latter, effectivity was likely to be greater due to their better clinical condition and less exposure to antipsychotic drugs. Previous studies have also observed successful results from lifestyle interventions in FEP on metabolic outcomes (Nyboe et al., 2019), psychopathology, social functioning and several cognitive domains (Firth et al., 2018). While the number of FEP studies in our meta-review is small to draw strong conclusions (Álvarez-Jiménez et al., 2010, 2006; Fisher et al., 2020; Holt et al., 2018; Lin et al., 2015; Lovell et al., 2014; Sailer et al., 2015), subgroup analyses by patient diagnosis revealed comparable effectivity in FEP patients and chronic disease for most outcomes, and sensitivity analyses on non-FEP studies produced similar results to the whole sample, even when analyses were restricted to studies that explicitly mention over five years of evolution of disease (see supplementary materials for more details). Therefore, as most studies were based on chronic stages of psychosis, benefit in these patients seemed established, albeit often in presence of substantial between-study heterogeneity.

#### 4.2.3. Effects by setting

As secondary objective, this review aimed to study the influence of the setting where experimental intervention is performed. We were expecting to find a greater effect size in relation to inpatient setting, as hospitalization may facilitate personalized multidisciplinary interventions (Ward et al., 2015) and a more intensive dietary intake monitorization (Melamed et al., 2008), ensuring a greater adherence and less dropout rates (Gagliardi et al., 2016; Vancampfort et al., 2016). Contrary to our expectations, our results only revealed greater effect size in the inpatient setting for BMI, WC, triglycerides, overall functioning and overall quality of life; and similar or even larger benefit was found for activities implemented in the outpatient setting for most of the clinical and psychopathological outcome. At this point, it should be noted that only 13 of 57 studies (without counting the follow-up studies) were based in inpatients, and therefore, robust conclusions could not be drawn. Interestingly, the supposed benefits attributed to the inpatient setting in the literature (Stubbs et al., 2016) might not be the real results of interventions, rather than inpatient basal level of activity could be higher than outpatients and those living in the community (Vancampfort et al., 2017), and that the most important predictor of dropouts might be the qualification of professionals providing the physical interventions, which may tailor more individualized and supervised intervention (Stubbs et al., 2018; Vancampfort et al., 2015), and not the setting by itself.



### 4.3. Follow-up effects

Despite the apparent superior post-intervention effect of exercise-based interventions, psychotherapy seems to be at least as effective or more in maintaining the improvement in anthropometric measures after follow-up. However, this result is supported by relatively few studies. An interpretation is that while exercise drives greater immediate effect in physical and mental domains, psychotherapy may be more effective in promoting long-term life style changes by using theoretical frameworks through behavioural change approaches that can increase adherence and maintain results highlighting the importance of autonomous motivation. In line with self-determination theory (Deci and Ryan, 2000), Vancampfort et al. postulated that people with SCZ may manage barriers to physical activity with support from three psychological constructs, namely autonomy, competence and relatedness (Vancampfort et al., 2013).

The improvement in psychiatric symptoms (PANSS total score, positive, negative and general dimensions) was maintained after follow-up, with large effect size for psychotherapy (only available for PANSS total score), and moderate/vigorous AE, while MBE had no significant effect. Follow-up effect of psychopathology was greater in outpatient setting.

### 4.4. Limitations and strenghts

This review has several limitations. First, the relatively small number of studies involving variables of interest (e.g., FEP patients, specific antipsychotic intake, specific types and modes of the intervention, etc), precluded in-depth examination of interesting questions on the effectivity of interventions or lead to lack of statistical significance. Second, funnel plots and Egger's tests for small study effect indicated the likely existence of publication bias in several outcomes, which might yield skewed results with overestimated effect size; moreover, many studies which did not provide numeric results and that could not be entered in meta-analysis explicitly mentioned lack of effect. Nevertheless, the effect size of outcomes affected by publication bias was corrected by trim-and-fill method of imputation of missing studies. Third, most outcomes showed considerable between-study heterogeneity which could not be solved by subgroup division or moderator analyses; in fact, even for those outcomes which a large overall effect size, predictive intervals indicated that some individual studies could be expected not to have an effect. Fourth, studies considering cognitive effects employed different and heterogeneous tests and cognitive batteries assessing specific domain, which prevented metanalysis of results (except for digit span test).

Conversely, this study has some strengths. The main one is the exhaustive examination of a wide range of outcomes. We aimed to assess the effectivity of any intervention based on exercise or promotion of metabolic health even if they did not primarily seek metabolic outcomes (for instance, exercise-based interventions focused exclusively on emotional wellbeing were also considered). In addition, we explored specific subtypes of exercise and psychotherapy, defined by type and intensity of intervention. While other similar systematic reviews were focused on antipsychotic intake and considered any diagnosis including non-psychotic diagnosis or affective psychosis, our review focussed exclusively on patients with non-affective psychosis, given the special needs of these vulnerable patient group and greater impairment associated to disease progression. Moreover, most articles included were of reasonable quality according to Cochrane criteria for the explored risk of bias in terms of random sequence generation, reporting bias, detection bias and attrition; however, there was a high number of studies with unclear or high risk of allocation concealment. In order to rule out spurious findings driven by low-quality studies, sensitivity analyses were performed repeating overall and subgroup analyses for all outcomes in the subset of low risk of bias, with similar results to the entire data set.

### 4.5. Future research and general conclusions

In conclusion, physical activity and lifestyle interventions are feasible and effective in non-affective psychotic and FEP patients, with benefit in a broad variety of outcomes. Results show that there is a wide margin for improvement in the physical and mental condition of these patients, with apparently greater effect size in relation to interventions including physical exercise, and mainly moderate/vigorous aerobic exercise. Importantly, benefit can be achieved in all stages of the disease and not only in early episodes. More studies are needed in order to identify specific features of interventions that help to maintain this beneficial effect long after the end of intervention. It would also be desirable to apply standardized testing protocols (e.g. pre-defined scales to test for specific cognitive domains for all RCTs in the field) and structured evaluation to carry out a systematic exploration of the different outcomes (from physical to quality of life) in this type of studies. In summary, the final objective would be to tailor interventions to each participant's preferences and needs, in order to make healthy lifestyle accessible and intrinsically motivating.

### Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.005>.

### References

- Abdel-Baki, A., Brazzini-Poisson, V., Marois, F., Letendre, É., Karelis, A.D., 2013. Effects of aerobic interval training on metabolic complications and cardiorespiratory fitness in young adults with psychotic disorders: A pilot study. *Schizophr. Res.* 149, 112–115. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.06.040>.
- Acil, A.A., Dogan, S., Dogan, O., 2008. The effects of physical exercises to mental state and quality of life in patients with schizophrenia. *J. Psychiatr. Ment. Health Nurs.* 15, 808–815. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2850.2008.01317.x>.
- Alberti, K.G.M.M., Zimmet, P., Shaw, J., 2007. International Diabetes Federation: A consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabetic Medicine. Diabet Med*, pp. 451–463. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02157.x>.
- Allison, D.B., Casey, D.E., 2001. Antipsychotic-induced weight gain: A review of the literature. *J. Clin. Psychiatry*.
- Álvarez-Jiménez, M., González-Blanch, C., Vázquez-Barquero, J.L., Pérez-Iglesias, R., Martínez-García, O., Pérez-Pardal, T., Ramírez-Bonilla, M.L., Crespo-Facorro, B., 2006. Attenuation of antipsychotic-induced weight gain with early behavioral intervention in drug-naïve first-episode psychosis patients: A randomized controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 67, 1253–1260. <https://doi.org/10.4088/JCP.v67n0812>.
- Álvarez-Jiménez, M., Martínez-García, O., Pérez-Iglesias, R., Ramírez, M.L., Vázquez-Barquero, J.L., Crespo-Facorro, B., 2010. Prevention of antipsychotic-induced weight gain with early behavioural intervention in first-episode psychosis: 2-year results of a randomized controlled trial. *Schizophr. Res.* 116, 16–19. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.10.012>.
- Andersen, R., Fagerlund, B., Rasmussen, H., Ebdrup, B.H., Aggernaes, B., Gade, A., Oranje, B., Glenthøj, B., 2013. The influence of impaired processing speed on cognition in first-episode antipsychotic-naïve schizophrenic patients. *Eur. Psychiatry* 28, 332–339. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2012.06.003>.
- Angevaren, M., Aufdemkampe, G., Verhaar, H.J.J., Aleman, A., Vanhees, L., 2008. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/s40279-019-01187-6>.
- Armstrong, H.F., Bartels, M.N., Paslavski, O., Cain, D., Shoval, H.A., Ballon, J.S., Khan, S., Sloan, R.P., Kimhy, D., 2016. The impact of aerobic exercise training on cardiopulmonary functioning in individuals with schizophrenia. *Schizophr. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.009>.
- Ashdown-Franks, G., Firth, J., Carney, R., Carvalho, A.F., Hallgren, M., Koyanagi, A., Rosenbaum, S., Schuch, F.B., Smith, L., Solmi, M., Vancampfort, D., Stubbs, B., 2020. Exercise as Medicine for Mental and Substance Use Disorders: A Meta-review of the Benefits for Neuropsychiatric and Cognitive Outcomes. *Sport. Med.* <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01187-6>.
- Attux, C., Martini, L.C., Elks, H., Tamai, S., Freirias, A., Camargo, M. das G.M., Mateus, M.D., Mari, J., de, J., Reis, A.F., Bressan, R.A., 2013. A 6-month randomized controlled trial to test the efficacy of a lifestyle intervention for weight gain management in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 13, 60. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-60>.
- Battaglia, G., Alesi, M., Inguglia, M., Roccella, M., Caramazza, G., Bellafiore, M., Palma, A., 2013. Soccer practice as an add-on treatment in the management of individuals with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 9, 595–603. <https://doi.org/10.2147/NDT.S44066>.

- Bechdolf, A., Knost, B., Kuntermann, C., Schiller, S., Klosterkötter, J., Hambrecht, M., Pukrop, R., 2004. A randomized comparison of group cognitive-behavioural therapy and group psychoeducation in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 110, 21–28. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00300.x>.
- Beebe, L.H., Smith, K., Burk, R., McIntyre, K., Dessieux, O., Tavakoli, A., Tennison, C., Velligan, D., 2011. Effect of a motivational intervention on exercise behavior in persons with schizophrenia spectrum disorders. *Community Ment. Health J.* 47, 628–636. <https://doi.org/10.1007/s10597-010-9363-8>.
- Beebe, L.H., Smith, K.D., Roman, M.W., Burk, R.C., McIntyre, K., Dessieux, O.L., Tavakoli, A., Tennison, C., 2013. A pilot study describing physical activity in persons with schizophrenia spectrum disorders (Ssds) after an exercise program. *Issues Ment. Health Nurs.* 34, 214–219. <https://doi.org/10.3109/01612840.2012.746411>.
- Beebe, L.H., Tian, L., Morris, N., Goodwin, A., Allen, S.S., Kuldau, J., 2005. Effects of exercise on mental and physical health parameters of persons with schizophrenia. *Issues Ment. Health Nurs.* 26, 661–676. <https://doi.org/10.1080/01612840590959551>.
- Bhatia, T., Mazumdar, S., Wood, J., He, F., Gur, R.E., Gur, R.C., Nimgaonkar, V.L., Deshpande, S.N., 2017. A randomised controlled trial of adjunctive yoga and adjunctive physical exercise training for cognitive dysfunction in schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr.* 29, 102–114. <https://doi.org/10.1017/neu.2016.42>.
- Bobes, J., García-Portilla, M.P., Bascaran, M.T., Saiz, P.A., Bousño, M., 2007. Quality of life in schizophrenic patients. *Dialogues Clin. Neurosci.* <https://doi.org/10.5294/aqui.2011.11.1.5>.
- Bonfili, E., Berti, L., Goss, C., Muraro, F., Burti, L., 2012. Health promotion lifestyle interventions for weight management in psychosis: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Psychiatry* 12. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-78>.
- Brar, J.S., Ganguli, R., Pandina, G., Turkoz, I., Berry, S., Mahmoud, R., 2005. Effects of behavioral therapy on weight loss in overweight and obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J. Clin. Psychiatry* 66, 205–212. <https://doi.org/10.4088/JCP.v66n0208>.
- Brown, C., Goetz, J., Hamera, E., Gajewski, B., 2014. Treatment response to the RENEW weight loss intervention in schizophrenia: Impact of intervention setting. *Schizophr. Res.* 159, 421–425. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.09.018>.
- Browne, S., Roe, M., Lane, A., Gervin, M., Morris, M., Kinsella, A., Larkin, C., O'Callaghan, E., 1996. Quality of life in schizophrenia: Relationship to sociodemographic factors, symptomatology and tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr. Scand.* 94, 118–124. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1996.tb09835.x>.
- Caemmerer, J., Correll, C.U., Maayan, L., 2012. Acute and maintenance effects of non-pharmacologic interventions for antipsychotic associated weight gain and metabolic abnormalities: A meta-analytic comparison of randomized controlled trials. *Schizophr. Res.* 140, 159–168. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.017>.
- Caponnetto, P., Audiotore, R., Maglia, M., Pipitone, S., Inguscio, L., 2019. Psychological wellness, yoga and quality of life in patients affected by schizophrenia spectrum disorders: A pilot study. *Ment. Illn.* 11. <https://doi.org/10.4081/mi.2019.8003>.
- Cheng, S.L., Sun, H.F., Yeh, M.L., 2017. Effects of an 8-week aerobic dance program on health-related fitness in patients with schizophrenia. *J. Nurs. Res.* 25, 429–435. <https://doi.org/10.1097/JNR.0000000000000200>.
- Cochran, W.G., 1954. The Combination of Estimates from Different Experiments. *Biometrics* 10, 101. <https://doi.org/10.2307/3001666>.
- Cohen, J., 1998. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. Routledge, New York. <https://doi.org/10.4324/9780203771587>.
- Cooper, S.J., Reynolds, G.P., Barnes, T.R.E., England, E., Haddad, P.M., Heald, A., Holt, R.I.G., Lingford-Hughes, A., Osborn, D., McGowan, O., Patel, M.X., Paton, C., Reid, P., Shiers, D., Smith, J., 2016. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J. Psychopharmacol.* 30, 717–748. <https://doi.org/10.1177/0269881116645254>.
- Cordes, J., Thinker, J., Regenbrecht, G., Zielasek, J., Correll, C.U., Schmidt-Kraepelin, C., Lange-Asschenfeldt, C., Agelink, M.W., Kahl, K.G., Gaebel, W., Klimke, A., Hauner, H., 2014. Can an early weight management program (WMP) prevent olanzapine (OLZ)-induced disturbances in body weight, blood glucose and lipid metabolism? Twenty-four and 48-week results from a 6-month randomized trial. *World J. Biol. Psychiatry* 15, 229–241. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.592546>.
- Correll, C.U., Frederickson, A.M., Kane, J.M., Manu, P., 2006. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J. Clin. Psychiatry* 67, 575–583. <https://doi.org/10.4088/JCP.v67n0408>.
- Curcic, D., Stojmenovic, T., Djukic-Dejanovic, S., Dikic, N., Vesic-Vukasinovic, M., Radivojevic, N., Andjelkovic, M., Borovcanin, M., Djokic, G., 2017. Positive impact of prescribed physical activity on symptoms of schizophrenia: Randomized clinical trial. *Psychiatr. Danub.* 29, 459–465. <https://doi.org/10.24869/psyd.2017.459>.
- Dauwan, M., Begemann, M.J.H., Heringa, S.M., Sommer, I.E., 2016. Exercise improves clinical symptoms, quality of life, global functioning, and depression in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 42, 588–599. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv164>.
- De Hert, M., Correll, C.U., Bobes, J., Cetkovich-Bakmas, M., Cohen, D.A.N., Asai, I., Detraux, J., Gautam, S., Möller, H.J., Ndetei, D.M., Newcomer, J.W., Uwakwe, R., Leucht, S., 2011. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x>.
- Deci, E.L., Ryan, R.M., 2000. The “what” and “why” of goal pursuits: Human needs and the self-determination of behavior. *Psychol. Inq.* 11, 227–268. <https://doi.org/10.1207/S15327965PLI1104.01>.
- DerSimonian, R., Laird, N., 2015. Meta-analysis in clinical trials revisited. *Contemp. Clin. Trials* 45, 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2015.09.002>.
- Faulkner, G., Soundy, A.A., Lloyd, K., 2003. Schizophrenia and weight management: A systematic review of interventions to control weight. *Acta Psychiatr. Scand.* <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.00218.x>.
- Fett, A.K.J., Viechtbauer, W., Dominguez, M. de G., Penn, D.L., van Os, J., Krabbendam, L., 2011. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.001>.
- Firth, J., Carney, R., Elliott, R., French, P., Parker, S., McIntyre, R., McPhee, J.S., Yung, A.R., 2018. Exercise as an intervention for first-episode psychosis: a feasibility study. *Early Interv. Psychiatry* 12, 307–315. <https://doi.org/10.1111/eip.12329>.
- Fisher, E., Wood, S.J., Upthegrove, R., Aldred, S., 2020. Designing a feasible exercise intervention in first-episode psychosis: Exercise quality, engagement and effect. *Psychiatry Res.* 286. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112840>.
- Forsberg, K.A., Björkman, T., Sandman, P.O., Sandlund, M., 2008. Physical health - A cluster randomized controlled lifestyle intervention among persons with a psychiatric disability and their staff. *Nord. J. Psychiatry* 62, 486–495. <https://doi.org/10.1080/08039480801985179>.
- Gage, S.H., Smith, G.D., Munafo, M.R., 2016. Schizophrenia and neighbourhood deprivation. *Transl. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.244>.
- Gagliardi, A.R., Berta, W., Kothari, A., Boyko, J., Urquhart, R., 2016. Integrated knowledge translation (IKT) in health care: A scoping review. *Implement. Sci.* <https://doi.org/10.1186/s13012-016-0399-1>.
- Gaitero-Calleja, A., Santed-Germán, M., Rullas-Trincado, M., Grande de Lucas, A., 2007. Cognitive behavioral weight-loss program for individuals with psychotic mental diseases. *Psicothema* 19, 640–645.
- Gates, J., Killackey, E., Phillips, L., Álvarez-Jiménez, M., 2015. Mental health starts with physical health: Current status and future directions of non-pharmacological interventions to improve physical health in first-episode psychosis. *The Lancet Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00213-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00213-8).
- Gurusamy, J., Gandhi, S., Damodharan, D., Ganesan, V., Palaniappan, M., 2018. Exercise, diet and educational interventions for metabolic syndrome in persons with schizophrenia: A systematic review. *Asian J. Psychiatr.* <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.06.018>.
- Henderson, D.C., Vincenzi, B., Andrea, N.V., Ulloa, M., Copeland, P.M., 2015. Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses. *The Lancet Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00115-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00115-7).
- Higgins, J.P.T., Altman, D.G., Gotzsche, P.C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A.D., Savovic, J., Schulz, K.F., Weeks, L., Sterne, J.A.C., 2011. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 343. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>.
- Higgins, J.P.T., Thompson, S.G., 2004. Controlling the risk of spurious findings from meta-regression. *Stat. Med.* <https://doi.org/10.1002/sim.1752>.
- Higgins, J.P.T., Thompson, S.G., Deeks, J.J., Altman, D.G., 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br. Med. J.* <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>.
- Higgins, Thomas, Chandler, Cumpston, Li, Page, Welch, 2019. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, 2nd Editio. John Wiley & Sons, Chichester (UK).
- Ho, R.T.H., Fong, T.C.T., Wan, A.H.Y., Au-Yeung, F.S.W., Wong, C.P.K., Ng, W.Y.H., Cheung, I.K.M., Lo, P.H.Y., Ng, S.M., Chan, C.L.W., Chen, E.Y.H., 2016. A randomized controlled trial on the psychophysiological effects of physical exercise and Tai-chi in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 171, 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.01.038>.
- Holt, R.I.G., Gossage-Worrall, R., Hind, D., Bradburn, M.J., McCrone, P., Morris, T., Edwardson, C., Barnard, K., Carey, M.E., Davies, M.J., Dickens, C.M., Doherty, Y., Etherington, A., French, P., Gaughan, F., Greenwood, K.E., Kalidindi, S., Khunti, K., Laugharne, R., Pendlebury, J., Rathod, S., Saxon, D., Shiers, D., Siddiqi, N., Swaby, E.A., Waller, G., Wright, S., 2019. Structured lifestyle education for people with schizophrenia, schizoaffective disorder and first-episode psychosis (STEPWISE): Randomised controlled trial. *Br. J. Psychiatry* 214, 63–73. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.167>.
- Holt, R.I.G., Hind, D., Gossage-Worrall, R., Bradburn, M.J., Saxon, D., McCrone, P., Morris, T.A., Etherington, A., Shiers, D., Barnard, K., Swaby, L., Edwardson, C., Carey, M.E., Davies, M.J., Dickens, C.M., Doherty, Y., French, P., Greenwood, K.E., Kalidindi, S., Khunti, K., Laugharne, R., Pendlebury, J., Rathod, S., Siddiqi, N., Wright, S., Waller, G., Gaughan, F., 2018. Structured lifestyle education to support weight loss for people with schizophrenia, schizoaffective disorder and first episode psychosis: The STEPWISE RCT. *Health Technol. Assess. (Rockv.)* 22, 1–160. <https://doi.org/10.3310/hta22650>.
- Hsu, C.C., Liang, C.S., Tai, Y.M., Cheng, S.L., 2016. Incongruent changes in heart rate variability and body weight after discontinuing aerobic exercise in patients with schizophrenia. *Int. J. Psychophysiol.* 109, 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.08.011>.
- Iglesias-García, C., Toimil-Iglesias, A., Alonso-Villa, M.J., 2010. Pilot study of the efficacy of an educational programme to reduce weight, on overweight and obese patients with chronic stable schizophrenia. *J. Psychiatr. Ment. Health Nurs.* 17, 849–851. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2850.2010.01590.x>.
- Ika, S., Suzuki, T., Uchida, H., Saruta, J., Tsukinoki, K., Fujii, Y., Mimura, M., 2014. Effects of weekly one-hour hatha yoga therapy on resilience and stress levels in patients with schizophrenia-spectrum disorders: An eight-week randomized controlled trial. *J. Altern. Complement. Med.* 20, 823–830. <https://doi.org/10.1089/acm.2014.0205>.

- Ikai, S., Uchida, H., Mizuno, Y., Tani, H., Nagaoka, M., Tsunoda, K., Mimura, M., Suzuki, T., 2017. Effects of chair yoga therapy on physical fitness in patients with psychiatric disorders: A 12-week single-blind randomized controlled trial. *J. Psychiatr. Res.* 94, 194–201. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.07.015>.
- Ikai, S., Uchida, H., Suzuki, T., Tsunoda, K., Mimura, M., Fujii, Y., 2013. Effects of yoga therapy on postural stability in patients with schizophrenia-spectrum disorders: A single-blind randomized controlled trial. *J. Psychiatr. Res.* 47, 1744–1750. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.07.017>.
- Isuru, L., Dahanayake, D., de Alwis, A., Weerasinghe, A., Hewage, S., Ranasinghe, C., 2015. Impact of dance, drama, yoga and music therapy workshops on symptom reduction in patients with Schizophrenia: A randomized controlled study | Request PDF. *South Asian J. Psychiatry* 3 (2), 1–7.
- Jayaram, N., Varambally, S., Behere, R.V., Venkatasubramanian, G., Arasappa, R., Christopher, R., Gangadhar, B.N., 2013. Effect of yoga therapy on plasma oxytocin and facial emotion recognition deficits in patients of schizophrenia. *Indian J. Psychiatry* 55. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.116318>.
- Jean-Baptiste, M., Tek, C., Liskov, E., Chakunta, U.R., Nicholls, S., Hassan, A.Q., Brownell, K.D., Wexler, B.E., 2007. A pilot study of a weight management program with food provision in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 96, 198–205. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.05.022>.
- Kaltsatou, A., Koudi, E., Fountoulakis, K., Sipka, C., Theochari, V., Kandyli, D., Deligiannis, A., 2015. Effects of exercise training with traditional dancing on functional capacity and quality of life in patients with schizophrenia: A randomized controlled study. *Clin. Rehabil.* 29, 882–891. <https://doi.org/10.1177/0269215514564085>.
- Kang, R., Wu, Y., Li, Z., Jiang, J., Gao, Q., Yu, Y., Gao, K., Yan, Y., He, Y., 2016. Effect of community-based social skills training and tai-chi exercise on outcomes in patients with chronic schizophrenia: A randomized, one-year study. *Psychopathology* 49, 345–355. <https://doi.org/10.1159/000448195>.
- Kim, H. jae, Song, B. kil, So, B., Lee, O., Song, W., Kim, Y., 2014. Increase of circulating BDNF levels and its relation to improvement of physical fitness following 12 weeks of combined exercise in chronic patients with schizophrenia: A pilot study. *Psychiatry Res.* 220, 792–796. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.09.020>.
- Kimhy, D., Vakhrusheva, J., Bartels, M.N., Armstrong, H.F., Ballon, J.S., Khan, S., Chang, R.W., Hansen, M.C., Ayanruoh, L., Lister, A., Castrén, E., Smith, E.E., Sloan, R.P., 2015. The impact of aerobic exercise on brain-derived neurotrophic factor and neurocognition in individuals with schizophrenia: A single-blind, randomized clinical trial. *Schizophr. Bull.* 41, 859–868. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv022>.
- Kimhy, D., Vakhrusheva, J., Bartels, M.N., Armstrong, H.F., Ballon, J.S., Khan, S., Chang, R.W., Hansen, M.C., Ayanruoh, L., Smith, E.E., Sloan, R.P., 2014. Aerobic fitness and body mass index in individuals with schizophrenia: Implications for neurocognition and daily functioning. *Psychiatry Res.* 220, 784–791. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.08.052>.
- Kurtz, M.M., 2006. Symptoms versus neurocognitive skills as correlates of everyday functioning in severe mental illness. *Expert Rev. Neurother.* <https://doi.org/10.1586/14737175.6.1.47>.
- Kwon, J.S., Choi, J.S., Bahk, W.M., Kim, C.Y., Kim, C.H., Shin, Y.C., Park, B.J., Oh, C.G., 2006. Weight management program for treatment-emergent weight gain in olanzapine-treated patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A 12-week randomized controlled clinical trial. *J. Clin. Psychiatry* 67, 547–553. <https://doi.org/10.4088/JCP.v67n0405>.
- Laws, K.R., Darlington, N., Kondel, T.K., McKenna, P.J., Jauhar, S., 2018. Cognitive Behavioural Therapy for schizophrenia - outcomes for functioning, distress and quality of life: A meta-analysis. *BMC Psychol.* 6 <https://doi.org/10.1186/s40359-018-0243-2>.
- Lepage, M., Bodnar, M., Bowie, C.R., 2014. Neurocognition: Clinical and functional outcomes in schizophrenia. *Can. J. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1177/070674371405900103>.
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Örey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, A.R., Geddes, J.R., Kissling, W., Stapf, M.P., Lässig, B., Salanti, G., Davis, J.M., 2013. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 382, 951–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3).
- Leucht, S., Crippa, A., Sifakis, S., Patel, M.X., Orsini, N., Davis, J.M., 2020. Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 177, 342–353. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010034>.
- Leutwyler, H., Hubbard, E.M., Jeste, D.V., Miller, B., Vinogradov, S., 2014. Associations of Schizophrenia Symptoms and Neurocognition With Physical Activity in Older Adults With Schizophrenia. *Biol. Res. Nurs.* 16, 23–30. <https://doi.org/10.1177/1099800413500845>.
- Li, J., Shen, J., Wu, G., Tan, Y., Sun, Y., Keller, E., Jiang, Y., Wu, J., 2018. Mindful exercise versus non-mindful exercise for schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement. Ther. Clin. Pract.* <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2018.04.003>.
- Lin, J., Chan, S.K., Lee, E.H., Chang, W.C., Tse, M., Su, W.W., Sham, P., Hui, C.L., Joe, G., Chan, C.L., Khong, P.L., So, K.F., Honer, W.G., Chen, E.Y., 2015. Aerobic exercise and yoga improve neurocognitive function in women with early psychosis. *npj Schizophr.* 1, 15047. <https://doi.org/10.1038/npjisch.2015.47>.
- Littrell, K.H., Hilligoss, N.M., Kirshner, C.D., Petty, R.G., Johnson, C.G., 2003. The effects of an educational intervention on antipsychotic-induced weight gain. *J. Nurs. Scholarsh.* 35, 237–241. <https://doi.org/10.1111/j.1547-5069.2003.00237.x>.
- Loh, S.Y. I., Abdullah, A., Bakar, Abdul Kadir Abu, Thambu, M., Ruzaynel, Nik Jaafar N. R., 2016. Structured Walking and Chronic Institutionalized Schizophrenia Inmates: A pilot RCT Study on Quality of Life. *Glob. J. Health Sci.* 8, 238–248. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n1p238>.
- Lovell, K., Wearden, A., Bradshaw, T., Tomenson, B., Pedley, R., Davies, L.M., Husain, N., Woodham, A., Escott, D., Swarbrick, C.M., Femi-Ajao, O., Warburton, J., Marshall, M., 2014. An exploratory randomized controlled study of a healthy living intervention in early intervention services for psychosis: The intervention to encourage activity, improve diet, and reduce weight gain (INTERACT) study. *J. Clin. Psychiatry* 75, 498–505. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08503>.
- Lysaker, P.H., Vohs, J.L., Tsai, J., 2009. Negative symptoms and concordant impairments in attention in schizophrenia: Associations with social functioning, hope, self-esteem and internalized stigma. *Schizophr. Res.* 110, 165–172. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.01.015>.
- Malchow, B., Keller, K., Hasan, A., Dörfler, S., Schneider-Axmann, T., Hillmer-Vogel, U., Honer, W.G., Schulze, T.G., Niklas, A., Wobrock, T., Schmitt, A., Falkai, P., 2015. Effects of Endurance Training Combined with Cognitive Remediation on Everyday Functioning, Symptoms, and Cognition in Multipisode Schizophrenia Patients. *Schizophr. Bull.* 41, 847–858. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv020>.
- Marzolini, S., Jensen, B., Melville, P., 2009. Feasibility and effects of a group-based resistance and aerobic exercise program for individuals with severe schizophrenia: A multidisciplinary approach. *Ment. Health Phys. Act.* 2, 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.mhpa.2008.11.001>.
- McCreadie, R.G., Kelly, C., Connolly, M., Williams, S., Baxter, G., Lean, M., Paterson, J. R., 2005. Dietary improvement in people with schizophrenia: Randomised controlled trial. *Br. J. Psychiatry* 187, 346–351. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.4.346>.
- McKibbin, C.L., Golshan, S., Griver, K., Kitchen, K., Wykes, T.L., 2010. A healthy lifestyle intervention for middle-aged and older schizophrenia patients with diabetes mellitus: A 6-month follow-up analysis. *Schizophr. Res.* 121, 203–206. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.09.039>.
- McKibbin, C.L., Patterson, T.L., Norman, G., Patrick, K., Jin, H., Roesch, S., Mudaliar, S., Barrio, C., O'Hanlon, K., Griver, K., Sirkin, A., Jeste, D.V., 2006. A lifestyle intervention for older schizophrenia patients with diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Schizophr. Res.* 86, 36–44. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.05.010>.
- Melamed, Y., Stein-Reisner, O., Gelkopf, M., Levi, G., Sivan, T., Ilievici, G., Rosenberg, R., Weizman, A., Bleich, A., 2008. Multi-modal weight control intervention for people with persistent mental disorders. *Psychiatr. Rehabil. J.* 31, 194–200. <https://doi.org/10.2975/31.3.2008.194.200>.
- Methapatara, W., Srisurapanont, M., 2011. Pedometer walking plus motivational interviewing program for Thai schizophrenic patients with obesity or overweight: A 12-week, randomized, controlled trial. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 65, 374–380. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2011.02225.x>.
- Mitchell, A.J., Vancampfort, D., Sweers, K., Van Winkel, R., Yu, W., De Hert, M., 2013. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Bull.* <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr148>.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G., 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J. Clin. Epidemiol.* 62, 1006–1012. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.005>.
- Mucheru, D., Hanlon, M.C., McEvoy, M., Thakkinstant, A., MacDonald-Wicks, L., 2019. Comparative efficacy of lifestyle intervention strategies targeting weight outcomes in people with psychosis: A systematic review and network meta-analysis. *JBI Database Syst. Rev. Implement. Reports*. <https://doi.org/10.11124/JBISRIR-2017-003943>.
- Newcomer, J.W., Hennekens, C.H., 2007. Severe mental illness and risk of cardiovascular disease. *J. Am. Med. Assoc.* <https://doi.org/10.1001/jama.298.15.1794>.
- Nyboe, L., Lemcke, S., Möller, A.V., Stubbs, B., 2019. Non-pharmacological interventions for preventing weight gain in patients with first episode schizophrenia or bipolar disorder: A systematic review. *Psychiatry Res.* <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112556>.
- Ochoa, S., Haro, J.M., Usall, J., Autonell, J., Vicens, E., Asensio, F., 2005. Needs and its relation to symptom dimensions in a sample of outpatients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 75, 129–134. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.06.002>.
- Oertel-Knöchel, V., Mehler, P., Thiel, C., Steinbrecher, K., Malchow, B., Teskey, V., Ademmer, K., Prvulovic, D., Banzer, W., Zopf, Y., Schmitt, A., Hänsel, F., 2014. Effects of aerobic exercise on cognitive performance and individual psychopathology in depressive and schizophrenia patients. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 264, 589–604. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0485-9>.
- Ohi, K., Kataoka, Y., Shimada, T., Kuwata, A., Okubo, H., Kimura, K., Yasuyama, T., Uehara, T., Kawasaki, Y., 2019. Meta-analysis of physical activity and effects of social function and quality of life on the physical activity in patients with schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 269, 517–527. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0903-5>.
- Paikatt, B., Singh, A.R., Singh, P.K., Jahan, M., Ranjan, J.K., 2015. Efficacy of Yoga therapy for the management of psychopathology of patients having chronic schizophrenia. *Indian J. Psychiatry* 57, 355–360. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.171837>.
- Pajonk, F.G., Wobrock, T., Gruber, O., Scherk, H., Berner, D., Kaizl, I., Kierer, A., Müller, S., Oest, M., Meyer, T., Backens, M., Schneider-Axmann, T., Thornton, A.E., Honer, W.G., Falkai, P., 2010. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 133–143. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.193>.
- Peters, J.L., Sutton, A.J., Jones, D.R., Abrams, K.R., Rushton, L., 2008. Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. *J. Clin. Epidemiol.* 61, 991–996. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.010>.
- Poulin, M.J., Chaput, J.P., Simard, V., Vincent, P., Bernier, J., Gauthier, Y., Lanctôt, G., Saindon, J., Vincent, A., Gagnon, S., Tremblay, A., 2007. Management of antipsychotic-induced weight gain: Prospective naturalistic study of the



- effectiveness of a supervised exercise programme. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 41, 980–989. <https://doi.org/10.1080/00048670701689428>.
- Ratliff, J.C., Palmese, L.B., Reutenauer, E.L., Liskov, E., Grilo, C.M., Tek, C., 2012. The effect of dietary and physical activity pattern on metabolic profile in individuals with schizophrenia: A cross-sectional study. *Compr. Psychiatry* 53, 1028–1033. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2012.02.003>.
- Rotatori, A.F., Fox, R., Wicks, A., 1980. Weight loss with psychiatric residents in a behavioral self control program. *Psychol. Rep.* 46, 483–486. <https://doi.org/10.2466/pr0.1980.46.2.483>.
- Ryu, J., Jung, J.H., Kim, J., Kim, C.H., Lee, H.B., Kim, D.H., Lee, S.K., Shin, J.H., Roh, D., 2020. Outdoor cycling improves clinical symptoms, cognition and objectively measured physical activity in patients with schizophrenia: A randomized controlled trial. *J. Psychiatr. Res.* 120, 144–153. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.10.015>.
- Sabe, M., Kaiser, S., Sentissi, O., 2020. Physical exercise for negative symptoms of schizophrenia: Systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Gen. Hosp. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2019.11.002>.
- Sabe, M., Sentissi, O., Kaiser, S., 2019. Meditation-based mind-body therapies for negative symptoms of schizophrenia: Systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Schizophr. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.07.030>.
- Sailer, P., Wieber, F., Pröpster, K., Stoewer, S., Nischk, D., Volk, F., Odenwald, M., 2015. A brief intervention to improve exercising in patients with schizophrenia: A controlled pilot study with mental contrasting and implementation intentions (MCII). *BMC Psychiatry* 15, 211. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0513-y>.
- Sawilowsky, S., 2009. New Effect Size Rules of Thumb. *Theor. Behav. Found. Educ. Fac. Publ.*
- Scheewe Haren, V., Sarkisyan, G., Schnack, H.G., Brouwer, R.M., de Glin, M., Hulshoff Pol, H.E., Backx, F.J.G., Kahn, R.S., Cahn, W., 2013. Exercise therapy, cardiorespiratory fitness and their effect on brain volumes: A randomised controlled trial in patients with schizophrenia and healthy controls. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 23, 675–685. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.08.008>.
- Scheewe, T.W., Backx, F.J.G., Takken, T., Jörg, F., van Strater, A.C.P., Kroes, A.G., Kahn, R.S., Cahn, W., 2013. Exercise therapy improves mental and physical health in schizophrenia: A randomised controlled trial. *Acta Psychiatr. Scand.* 127, 464–473. <https://doi.org/10.1111/acps.12029>.
- Scocco, P., Longo, R., Caon, F., 2006. Weight change in treatment with olanzapine and a psychoeducational approach. *Eat. Behav.* 7, 115–124. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2005.08.003>.
- Silva, B.A., Cassilhas, R.C., Attux, C., Cordeiro, Q., Gadelha, A.L., Telles, B.A., Bressan, R. A., Ferreira, F.N., Rodstein, P.H., Daltio, C.S., Tufik, S., de Mello, M.T., 2015. A 20-week program of resistance or concurrent exercise improves symptoms of schizophrenia: Results of a blind, randomized controlled trial. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 37, 271–279. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1595>.
- Speyer, H., Christian Brix Norgaard, H., Birk, M., Karlsen, M., Storch Jakobsen, A., Pedersen, K., Hjorthøj, C., Pisinger, C., Gluud, C., Mors, O., Krogh, J., Nordentoft, M., 2016. The CHANGE trial: No superiority of lifestyle coaching plus care coordination plus treatment as usual compared to treatment as usual alone in reducing risk of cardiovascular disease in adults with schizophrenia spectrum disorders and abdominal obesity. *World Psychiatry* 15, 155–165. <https://doi.org/10.1002/wps.20318>.
- Stanton, R., Happell, B., 2014. A systematic review of the aerobic exercise program variables for people with schizophrenia. *Curr. Sports Med. Rep.* <https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000069>.
- Sterne, J.A., Egger, M., Moher, D., 2008. Addressing Reporting Biases. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*: Cochrane Book Series. John Wiley and Sons, pp. 297–333. <https://doi.org/10.1002/9780470712184.ch10>.
- Stubbs, B., Firth, J., Berry, A., Schuch, F.B., Rosenbaum, S., Gaughran, F., Veronesi, N., Williams, J., Craig, T., Yung, A.R., Vancampfort, D., 2016. How much physical activity do people with schizophrenia engage in? A systematic review, comparative meta-analysis and meta-regression. *Schizophr. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.05.017>.
- Stubbs, B., Vancampfort, D., Hallgren, M., Firth, J., Veronesi, N., Solmi, M., Brand, S., Cordes, J., Malchow, B., Gerber, M., Schmitt, A., Correll, C.U., De Hert, M., Gaughran, F., Schneider, F., Kinnafick, F., Falkai, P., Möller, H.J., Kahl, K.G., 2018. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *Eur. Psychiatry* 54, 124–144. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.07.004>.
- Sugawara, N., Sagae, T., Yasui-Furukori, N., Yamazaki, M., Shimoda, K., Mori, T., Sugai, T., Matsuda, H., Suzuki, Y., Ozeki, Y., Okamoto, K., Someya, T., 2018. Effects of nutritional education on weight change and metabolic abnormalities among patients with schizophrenia in Japan: A randomized controlled trial. *J. Psychiatr. Res.* 97, 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.12.002>.
- Svarkova, A., Mandl, R.C.W., Scheewe, T.W., Cahn, W., Kahn, R.S., Hulshoff Pol, H.E., 2015. Physical Exercise Keeps the Brain Connected: Biking Increases White Matter Integrity in Patients with Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophr. Bull.* 41, 869–878. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv033>.
- Tosh, G., Clifton, A., Bachner, M., 2011. General physical health advice for people with serious mental illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008567.pub2>.
- Tumiel, E., Wichniak, A., Jarema, M., Lew-Starowicz, M., 2019. Nonpharmacological Interventions for the Treatment of Cardiometabolic Risk Factors in People With Schizophrenia—A Systematic Review. *Front. Psychiatry* 10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00566>.
- Vancampfort, D., Correll, C.U., Scheewe, T.W., Probst, M., De Hert, A., Knapen, J., De Hert, M., 2013. Progressive muscle relaxation in persons with schizophrenia: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin. Rehabil.* <https://doi.org/10.1177/0269215512455531>.
- Vancampfort, D., Firth, J., Schuch, F.B., Rosenbaum, S., Mugisha, J., Hallgren, M., Probst, M., Ward, P.B., Gaughran, F., De Hert, M., Carvalho, A.F., Stubbs, B., 2017. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 16, 308–315. <https://doi.org/10.1002/wps.20458>.
- Vancampfort, D., Rosenbaum, S., Probst, M., Soundy, A., Mitchell, A.J., De Hert, M., Stubbs, B., 2015. Promotion of cardiorespiratory fitness in schizophrenia: a clinical overview and meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 132, 131–143. <https://doi.org/10.1111/acps.12407>.
- Vancampfort, D., Rosenbaum, S., Schuch, F.B., Ward, P.B., Probst, M., Stubbs, B., 2016. Prevalence and predictors of treatment dropout from physical activity interventions in schizophrenia: A meta-analysis. *Gen. Hosp. Psychiatry* 39, 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2015.11.008>.
- Vancampfort, D., Firth, J., Correll, C.U., Solmi, M., Siskind, D., De Hert, M., Carney, R., Koyanagi, A., Carvalho, A.F., Gaughran, F., Stubbs, B., 2019. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions to improve physical health outcomes in people with schizophrenia: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 18, 53–66. <https://doi.org/10.1002/wps.20614>.
- Vancampfort, D., Probst, M., Knapen, J., Carraro, A., De Hert, M., 2012a. Associations between sedentary behaviour and metabolic parameters in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 200, 73–78. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.03.046>.
- Vancampfort, D., Vansteelandt, K., Scheewe, T., Probst, M., Knapen, J., De Hert, A., De Hert, M., 2012b. Yoga in schizophrenia: A systematic review of randomised controlled trials. *Acta Psychiatr. Scand.* <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01865.x>.
- Varambally, S., Gangadhar, B.N., Thirthalli, J., Jagannathan, A., Kumar, S., Venkatasubramanian, G., Muralidhar, D., Subbakrishna, D.K., Nagendra, H.R., 2012. Therapeutic efficacy of add-on yoga intervention in stabilized outpatient schizophrenia: Randomized controlled comparison with exercise and waitlist. *Indian J. Psychiatry* 54, 227–232. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.102414>.
- Ventura, J., Tom, S.R., Jetton, C., Kern, R.S., 2013. Memory functioning and negative symptoms as differential predictors of social problem solving skills in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 143, 307–311. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.10.043>.
- Vera-Garcia, E., Mayoral-Cleries, F., Vancampfort, D., Stubbs, B., Cuesta-Vargas, A.I., 2015. A systematic review of the benefits of physical therapy within a multidisciplinary care approach for people with schizophrenia: An update. *Psychiatry Res.* 229, 828–839. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.07.083>.
- Visciglia, E., Lewis, S., 2011. Yoga therapy as an adjunctive treatment for schizophrenia: A randomized, controlled pilot study. *J. Altern. Complement. Med.* 17, 601–607. <https://doi.org/10.1089/acm.2010.0075>.
- Vogel, J.S., van der Gaag, M., Slofstra, C., Kneegter, H., Bruins, J., Castelein, S., 2019. The effect of mind-body and aerobic exercise on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.03.012>.
- Vreeland, B., Minsky, S., Menza, M., Radler, D.R., Roemheld-Hamm, B., Stern, R., 2003. A program for managing weight gain associated with atypical antipsychotics. *Psychiatr. Serv.* 54, 1155–1157. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.54.8.1155>.
- Wang, P.W., Lin, H.C., Su, C.Y., Chen De, M., Lin, K.C., Ko, C.H., Yen, C.F., 2018. Effect of aerobic exercise on improving symptoms of individuals with schizophrenia: A single blinded randomized control study. *Front. Psychiatry* 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00167>.
- Ward, M.C., White, D.T., Druss, B.G., 2015. A meta-review of lifestyle interventions for cardiovascular risk factors in the general medical population: Lessons for individuals with serious mental illness, in: *Journal of Clinical Psychiatry*. Physicians Postgraduate Press Inc. e477–e486. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08657>.
- Weber, M., Wyne, K., 2006. A cognitive/behavioral group intervention for weight loss in patients treated with atypical antipsychotics. *Schizophr. Res.* 83, 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.01.008>.
- Wu, M.K., Wang, C.K., Bai, Y.M., Huang, C.Y., Lee, S. Da, 2007. Outcomes of obese, clozapine-treated inpatients with schizophrenia placed on a six-month diet and physical activity program. *Psychiatr. Serv.* 58, 544–550. <https://doi.org/10.1176/ps.2007.58.4.544>.
- Wu, R.R., Zhao, J.P., Jin, H., Shao, P., Fang, M.S., Guo, X.F., He, Y.Q., Liu, Y.J., Chen, J. D., Li, L.H., 2008. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: A randomized controlled trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 299, 185–193. <https://doi.org/10.1001/jama.2007.56-b>.